

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica I



Aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea (C.E.)

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Sonia Covadonga Antolín Martínez

Directora

Rosa María Basante Pol

Madrid

ISBN: 978-84-8466-804-6

© Sonia Covadonga Antolín Martínez, 1993

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGIA FARMACEUTICA

**ASPECTOS LEGISLATIVOS DE LOS
ENSAYOS CLÍNICOS EN LA
COMUNIDAD EUROPEA (C.E.)**

Volumen I

TESIS presentada en la Facultad
de Farmacia de la Universidad
Complutense de Madrid para optar
al grado de Doctor en Farmacia,
por la licenciada

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Sonia', with a large, stylized flourish at the end.

SONIA COVADONGA ANTOLIN MARTINEZ

Madrid, enero de 1993.

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a las personas que han hecho posible este trabajo:

A la Dra. Dña. Rosa María Basante Pol, Directora de esta Tesis, por el incansable espíritu de trabajo, orientación y consejo que ha puesto, así como, por su aliento y entrega al ayudarme a superar una etapa muy importante y difícil de mi vida.

Al Dr. D. Eugenio Sellés Flores, Catedrático de Farmacia Galénica, por brindarme su amistad y apoyo profesional, sin el cual no hubiera emprendido este trabajo.

A la Dirección General de Pfizer Ltd. (Reino Unido) y Pfizer S.A. (España), por el apoyo constante y autorización para la realización de esta memoria.

A D. A. Javier Martínez Higuera, Letrado de las Cortes, por su asesoramiento, por su amistad y su paciencia.

A cuantas personas prestaron su colaboración y estímulo para la realización del mismo.

A mis padres.

Al P. Conrado Pérez Picón, S. J.
(In memoriam)

I N T R O D U C C I O N

La investigación clínica de medicamentos constituye la fase clave, previa a su comercialización. Esto es así desde que en 1962 la F.D.A. aprueba las enmiendas Kefauver-Harris a la Ley de medicamentos, alimentos y cosméticos de 1938. Se hace necesario demostrar la eficacia del fármaco, además de su seguridad, mediante la realización de ensayos clínicos controlados.

En la fase de desarrollo clínico de un nuevo medicamento confluyen dos factores, el sanitario y el económico. La conjunción de ambas facetas se ha traducido, a nivel comunitario (C.E.), en un ordenamiento jurídico, cuyo objetivo está directamente relacionado con la consecución del Mercado Único de los medicamentos.

La Comunidad Europea aborda el principio de libre circulación de mercancías (artículo 8a, párrafo 2, Tratado C.E.E.) aplicado a los medicamentos a través de una Política Comunitaria de evaluación y autorización.

En esta labor, para garantizar que las virtudes curativas que se predicen de los medicamentos respondan a la realidad, ha sido imprescindible un desarrollo notable de legislación. Requerimiento que, por otra parte, debe ser del máximo rango normativo por afectar a derechos fundamentales del individuo, organismos importantes e intereses económicos poderosos. En la práctica, se identifica con la

promulgación de normas, procedimientos y prácticas de autorización y evaluación de comercialización de medicamentos.

Se trata de una barrera técnico-sanitaria al comercio en la que los ensayos clínicos constituyen la evidencia médico-científica garante de la calidad, seguridad y eficacia de un medicamento (según se expresa en la Directiva 91/-507/CEE, cuarta parte, párrafo tercero). Esta evidencia debe ser proporcionada a las Autoridades Sanitarias en la documentación clínica de la solicitud de comercialización del fármaco.

La credibilidad de los resultados y la no exposición de los sujetos a riesgos innecesarios es el objetivo fundamental de todo ensayo clínico. Para ello, es necesario seguir una metodología científica rigurosa, tanto en el diseño del estudio y análisis de los resultados (aspecto metodológico), como en la realización del estudio (sistema de garantía de calidad).

Es, precisamente, este último aspecto el que hemos estudiado en el presente trabajo, pues la aplicación práctica de un sistema de garantía de calidad en los ensayos clínicos implica la adaptación de sus métodos a los requerimientos legales de cada país.

En el trabajo descrito en la presente Memoria se estudian las bases jurídicas para la realización de ensayos clínicos en la Comunidad (C.E.) y en sus Estados miembros (E.m.) y, en especial, la trayectoria seguida por España antes y tras su incorporación a la Comunidad Europea.

Para ello, hemos recopilado los textos legislativos nacionales de cada uno de los Estados miembros en la materia (en contacto con los Ministerios de Sanidad de los respectivos E.m.), así como aquellos promulgados por la Comunidad Europea (en publicaciones oficiales y en contacto con la Oficina de la Comunidad Europea en Madrid).

Finalmente, hemos de señalar que el trabajo profesional que desarrollo en la Central Europea de Investigación Clínica de Pfizer Limited en España me ha permitido entrar en contacto con las actividades de investigación clínica, no sólo a nivel nacional sino europeo. Esto nos ha proporcionado un conocimiento práctico de lo que supone un ensayo clínico y la repercusión del ordenamiento legal vigente.

Entre las repercusiones más importantes de la regulación farmacéutica comunitaria (C.E.), se encuentra la reciente reglamentación para la realización de ensayos clínicos según un sistema de garantía de calidad denominado Buena Práctica Clínica o "Good Clinical Practice". Este sistema

constituye un logro importante para el sujeto y para la industria farmacéutica, pues evita la inútil repetición de ensayos clínicos con el consiguiente ahorro de esfuerzos humanos y económicos.

Se trata, como veremos, de un sistema complejo, pues abarca diversos aspectos de los ensayos clínicos (éticos y científico-administrativos) que, por otra parte, reciben tratamiento normativo distinto en los ordenamientos nacionales de los países comunitarios (C.E.).

Esta complejidad reviste de especial dificultad la armonización de los requerimientos de las normas de Buena Práctica Clínica o G.C.P., que nosotros hemos abordado en la presente Memoria estudiando los aspectos legislativos vigentes de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea.

El orden expositivo de nuestro estudio está dividido en seis capítulos. Partimos de las bases histórico-legislativas de los ensayos clínicos y nos centramos en el examen de la normativa actual, la comunitaria (C.E.) y el grado de aplicación de ésta por los Estados miembros (España recibe especial mención):

. Capítulo I, Entorno histórico legislativo y panorámica actual de los ensayos clínicos.

- . Capítulo II, Encuadre de los ensayos clínicos en la normativa comunitaria (C.E.) de los medicamentos.
- . Capítulo III, Marco legal comunitario (C.E.) de los ensayos clínicos.
- . Capítulo IV, Marco jurídico vigente de la investigación clínica en los Estados miembros de la Comunidad Europea.
- . Capítulo V, Estudio comparativo de la normativa comunitaria (C.E.) y legislaciones nacionales de los Estados miembros en materia de ensayos clínicos.
- . Capítulo VI, Normativa española en materia de ensayos clínicos.

I N D I C E G E N E R A L

<u>(Vol. I/II)</u>	<u>Página</u>
AGRADECIMIENTOS	(i)
DEDICATORIA	(ii)
INTRODUCCION	(iii)
INDICE GENERAL	(ix)
<u>I. ENTORNO HISTÓRICO-LEGISLATIVO Y PANORAMICA ACTUAL</u>	
<u>DE LOS ENSAYOS CLINICOS.</u>	1
I.1. REFERENCIA HISTORICA DE LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	4
I.1.1. Posturas Clásicas: Paracelso y Claude Bernard.	5
I.1.2. Farmacología y terapéutica experimentales: Schmiedeberg y Ehrlich.	6
I.1.3. Estandarización del ensayo clínico: Bradford- Hill.	8
I.1.4. Bases históricas desencadenantes del consenso en los principios éticos fundamentales.	9
I.1.5. Fundamentos históricos, culturales y lógicos de los principios éticos fundamentales:	14
I.1.5.A. Fundamentos históricos: la tradición Hipo- crática.	14
I.1.5.B. Análisis cultural: la evolución de los prin- cipios.	17
I.1.5.C. Argumentos filosóficos.	22
I.2. PRINCIPIOS, NORMAS, CODIGOS Y REGLAMENTOS ETICOS EN LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	24
I.2.1. Códigos y reglamentaciones.	27
I.3. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	30
I.3.1. Razones para una legislación sobre ensayos clí- nicos.	30
I.3.2. Primeras legislaciones: hacia el "medicamento eficaz".	33

I.3.3. Segunda etapa legislativa: Nacimiento del ensayo clínico controlado.	37
I.3.4. Estándares Europeos para la Investigación Clínica: normativa E.C./G.C.P.	41
I.4. PANORAMICA ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	43
I.4.1. Incremento del coste de la investigación clínica.	44
I.4.2. La garantía de calidad como instrumento clave en la investigación clínica.	46
I.5. COROLARIO .	50
II. <u>ENCUADRE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.</u>	54
II.1. INTRODUCCION	57
II.2. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES DEL PROCESO ARMONIZADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA.	60
II.2.1. Aspectos jurídicos e institucionales.	63
II.2.1.A. Especificidad propia.	63
II.2.1.B. Sistema institucionalizado de creación de normas cuatripartito.	64
II.2.1.B.1. La Comisión.	64
II.2.1.B.2. El Consejo.	67
II.2.1.B.3. El Parlamento Europeo.	71
II.2.1.B.4. El Tribunal de Justicia.	73
II.2.1.C. Ordenamiento jurídico propio.	74
II.2.1.D. Método funcionalista.	76
II.2.1.D.1. Igualdad.	77
II.2.1.D.2. Libertad.	78
II.2.1.D.3. Solidaridad.	78
II.2.1.D.4. Unidad.	78
II.2.2. Proceso armonizador: procedimientos y aplicación.	79
II.2.2.A. Procedimientos en el proceso armonizador.	80
II.2.2.A.1. El procedimiento estándar.	80
II.2.2.A.2. El procedimiento de cooperación.	83

II.2.2.A.3. El equilibrio de poderes y las perspectivas del Tratado de la Unión Europea: el procedimiento de codecisión.	86
II.2.2.B. Aplicabilidad.	90
II.3. LAS BARRERAS TECNICO-SANITARIAS EN LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.	92
II.3.1. Política Comunitaria de Medicamentos.	93
II.3.1.1. Antecedentes.	96
II.3.2. Barreras para el mercado único de medicamentos: la Política Comunitaria de autorización y evaluación.	99
II.3.2.1. Líneas generales.	101
II.4. LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO: LA DOCUMENTACION CLINICA.	108
II.4.1. Marco jurídico de la Comunidad Europea en materia de medicamentos de uso humano.	108
II.4.1.A. Regulación de la evaluación y autorización.	110
II.4.1.B. Fabricación y control de calidad.	116
II.4.1.C. Uso racional del medicamento.	117
II.4.1.D. Farmacovigilancia.	118
II.4.1.E. Precios y financiación pública	118
II.4.1.F. Investigación y desarrollo tecnológico.	119
II.4.2. El papel de los ensayos clínicos en la Política Comunitaria de autorización y evaluación de nuevos medicamentos: la documentación clínica.	122
II.4.2.1. La estructura del dossier comunitario.	132
II.5. COROLARIO.	137
III. <u>MARCO LEGAL COMUNITARIO (C.E.) DE LOS ENSAYOS CLINICOS</u>	144
III.1. INTRODUCCION	147
III.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES: LOS DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO (D 91/507/CEE).	147
III.2.1. Datos clínicos en el dossier de registro.	149
III.2.1.A. Informe del experto.	149
III.2.1.B. Parte IV: "Documentación Clínica".	158

III.2.1.C. Resumen de las características del producto.	162
III.3. PUNTO DE VISTA EUROPEO: NORMATIVA G.C.P. ("GOOD CLINICAL PRACTICE").	163
III.3.1. Gestación de las normas G.C.P.	169
III.3.1.A. Propuesta de la F.D.A.: G.C.P.	171
III.3.1.B. La F.D.A. establece las inspecciones.	172
III.3.1.C. Programas de vigilancia.	173
III.3.1.D. Consentimiento informado.	174
III.3.1.E. Validación de datos.	178
III.3.2. Antecedentes del documento E.C./G.C.P.	178
III.3.3. Aplicabilidad de la normativa E.C./G.C.P. al estudio de los fármacos en seres humanos.	180
III.3.3.1. Fases de la investigación farmacológica.	182
III.4. ASPECTOS ESENCIALES DE LA NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C. o G.C.P.)	189
III.4.1. Aspectos de carácter ético.	190
III.4.2. Aspectos de carácter científico-administrativo.	195
III.4.3. Las partes implicadas en la realización de un ensayo clínico: el papel del farmacéutico.	204
III.4.3.1. El papel del farmacéutico: aspectos legales.	210
III.5. COROLARIO	216
IV. <u>MARCO JURIDICO VIGENTE DE LA INVESTIGACION CLINICA EN LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) DE LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.).</u>	222
IV.1. MARCO JURIDICO VIGENTE EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: ALEMANIA, BELGICA, DINAMARCA, FRANCIA, GRECIA, HOLANDA, IRLANDA, ITALIA, LUXEMBURGO, PORTUGAL, REINO UNIDO Y ESPAÑA.	225
IV.1.1. Alemania: legislación básica.	225
IV.1.2. Bélgica: legislación básica.	226
IV.1.3. Dinamarca: legislación básica.	228
IV.1.4. Francia: legislación básica.	229

IV.1.5. Grecia: legislación básica.	233
IV.1.6. Holanda: legislación básica.	233
IV.1.7. Irlanda: legislación básica.	234
IV.1.8. Italia: legislación básica.	235
IV.1.9. Luxemburgo: legislación básica.	236
IV.1.10. Portugal: legislación básica.	236
IV.1.11. Reino Unido: legislación básica.	237
IV.1.12. España: legislación básica.	238
IV.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.	239
IV.2.1. Alemania.	240
IV.2.2. Bélgica.	243
IV.2.3. Dinamarca	245
IV.2.4. Francia.	247
IV.2.5. Grecia.	253
IV.2.6. Holanda.	254
IV.2.7. Irlanda.	255
IV.2.8. Italia.	258
IV.2.9. Luxemburgo.	259
IV.2.10. Portugal.	260
IV.2.11. Reino Unido.	261
IV.2.12. España.	265
IV.3. COROLARIO.	268
V. <u>ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) Y LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	273
V.1. INTRODUCCION.	275
V.2. CONSIDERACIONES GENERALES.	275
V.3. INTERVENCION ADMINISTRATIVA EN LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	278
V.3.1. Antecedentes.	278
V.3.2. La intervención administrativa.	285
V.4. REQUERIMIENTOS LEGALES EN EL ORDENAMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	290

V.5. NORMATIVA DE BUENA PRACTICA CLINICA EN LOS PAISES MIEMBROS DE LA COMUNIDAD EUROPEA.	293
V.6. COROLARIO.	297
<u>VI. NORMATIVA ESPAÑOLA EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	299
VI.1. INTRODUCCION.	303
VI.2. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLI- NICOS EN LA TRADICION LEGISLATIVA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO.	304
VI.2.1. Marco jurídico antes de la Constitución Española de 1978: creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	305
VI.2.1.1. Creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	307
VI.2.2. El término "Ensayos Clínicos" aparece en nuestro ordenamiento jurídico.	311
VI.2.3. Definición formal de ensayo clínico: pri- meros textos específicos en el ordenamiento jurídico.	318
VI.3. TRATAMIENTO TECNICO-JURIDICO CONSTITUCIONAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.	319
VI.3.1. Intereses constitucionales del sujeto.	322
VI.3.2. Primera reglamentación de las activi- dades de investigación clínica.	324
VI.3.2.A. La intervención administrativa del Estado en materia de ensayos clínicos.	325
VI.3.2.A.1. Autorización administrativa.	326
VI.3.2.A.2. Responsabilidad legal.	328
VI.3.2.A.3. Infracciones administrativas y san- ciones.	331
VI.3.2.B. El consentimiento informado: límites éticos del ensayo clínico.	331
VI.3.2.C. Propiedad intelectual del ensayo clí- nico.	339

VI.3.2.D. Experimentación en grupos especiales de población: cadáveres, enfermos terminales, niños y mujeres gestantes, feto humano.	343
VI.4. ETAPA COMUNITARIA: LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HACIA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA.	346
VI.4.1. Marco jurídico para la armonización legislativa en materia de ensayos clínicos: Ley 25/1990 del Medicamento.	349
VI.4.1.A. Aspecto económico.	355
VI.4.1.B. Aspecto científico y ético.	357
VI.4.2. Regulación de los Ensayos clínicos en España como Estado miembro de la Comunidad Europea.	358
VI.4.2.1. Las bases de la armonización legislativa: Título tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento.	360
VI.4.2.1.A. Intervención administrativa:	362
VI.4.2.1.A.1. Autorización	363
VI.4.2.1.A.2. Buena Práctica Clínica (B.P.C.).	367
VI.4.2.1.A.3. Inspecciones y sanciones.	368
VI.4.2.1.A.4. Notificación de reacciones adversas.	372
VI.4.2.1.B. Principios éticos:	373
VI.4.2.1.B.1. Comité Etico de Investigación Clínica (C.E.I.C.).	374
VI.4.2.1.B.2. Seguro de indemnidad.	375
VI.4.2.1.C. Principios científicos y aspectos administrativos.	376
VI.5. COROLARIO.	378
CONCLUSIONES.	382
BIBLIOGRAFIA.	387
<u>REFERENCIAS A LOS CAPITULOS</u>	
. REFERENCIAS CAPITULOS I A VI.	421
. REFERENCIAS A LAS CONCLUSIONES.	481
. REFERENCIAS A LOS APENDICES.	482

APENDICES

. APENDICE A: CODIGO DE NÜREMBERG (1947).	487
. APENDICE B: DECLARACION DE HELSINKI (REVISION DE HONG-KONG, 1989).	490
. APENDICE C: EL INFORME BELMONT (1979).	495
. APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.	504
D. 1. ALEMANIA.	506
D. 2. BELGICA.	508
D. 3. DINAMARCA.	510
D. 4. FRANCIA.	511
D. 5. GRECIA.	517
D. 6. HOLANDA.	517
D. 7. IRLANDA.	518
D. 8. ITALIA.	520
D. 9. LUXEMBURGO.	522
D. 10. PORTUGAL.	522
D. 11. REINO UNIDO.	523
D. 12. ESPAÑA.	525
. APENDICE E: ABREVIATURAS.	530

INDICE DE CUADROS

CAPITULO I:

No. 1: Códigos y reglamentaciones	26
No. 2: Fármacos comercializados en U.S.A. utilizando datos de evidencia sustancial generados fuera de este país.	34
No. 3: Evidencia sustancial de eficacia	38
No. 4: Número de nuevas moléculas en desarrollo por una comercializada.	45

CAPITULO II:

No. 1: Procedimiento estándar	81
No. 2: Procedimiento de cooperación	84
No. 3: Resultados del procedimiento de registro Comunitario	114
No. 4: Líneas fundamentales de armonización legislativa en materia de medicamentos de uso humano.	141

No. 5: Principales normas Comunitarias aplicables a medicamentos de uso humano	123
No. 6: Dossier Comunitario	133
CAPITULO III:	
No. 1: Perfil del producto	151
No. 2: Resumen de las características del producto (Parte IB, Guía de los solicitantes)	164
No. 3: Recomendaciones E.C./G.C.P., CPMP, julio 1990, Buena Práctica Clínica para ensayos con medicamentos en la Comunidad Europea.	167
No. 4: Estructura básica de un ensayo clínico	168
No. 5: El método científico aplicado a los ensayos clínicos	197
No. 6: Procedimientos Normalizados de Trabajo	199
No. 7: Funciones de la Unidad de Garantía de Calidad	201
No. 8: Responsabilidades de archivo	202
No. 9: Auditorías	203
CAPITULO IV:	
No. 1: Marco jurídico de los ensayos clínicos en los Estados miembros de la C.E.	269
CAPITULO V:	
No. 1: Intervención administrativa	286
CAPITULO VI:	
No. 1: Derechos constitucionales de la persona	320
No. 2: Ley 25/1990 del Medicamento	351
No. 3: Fases del desarrollo de un fármaco (años/fase)	354
No. 4: Título tercero, Ley 25/1990 del Medicamento	361

No. 5: Principales normas Comunitarias aplicables a medicamentos de uso humano	123
No. 6: Dossier Comunitario	133
CAPITULO III:	
No. 1: Perfil del producto	151
No. 2: Resumen de las características del producto (Parte IB, Guía de los solicitantes)	164
No. 3: Recomendaciones E.C./G.C.P., CPMP, julio 1990, Buena Práctica Clínica para ensayos con medicamentos en la Comunidad Europea.	167
No. 4: Estructura básica de un ensayo clínico	168
No. 5: El método científico aplicado a los ensayos clínicos	197
No. 6: Procedimientos Normalizados de Trabajo	199
No. 7: Funciones de la Unidad de Garantía de Calidad	201
No. 8: Responsabilidades de archivo	202
No. 9: Auditorías	203
CAPITULO IV:	
No. 1: Marco jurídico de los ensayos clínicos en los Estados miembros de la C.E.	269
CAPITULO V:	
No. 1: Intervención administrativa	286
CAPITULO VI:	
No. 1: Derechos constitucionales de la persona	320
No. 2: Ley 25/1990 del Medicamento	351
No. 3: Fases del desarrollo de un fármaco (años/fase)	354
No. 4: Título tercero, Ley 25/1990 del Medicamento	361

APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

D. 1. ALEMANIA.	2
Texto 1	3
Texto 2	17
Texto 3	24
Texto 4	34
D. 2. BELGICA.	39
Texto 1	40
Texto 2	88
Texto 3	94
Texto 4	113
D. 3. DINAMARCA.	125
Texto 1	126
Texto 2	143
D. 4. FRANCIA.	159
Texto 1	160
Texto 2	174
Texto 3	182
Texto 4	184
Texto 5	186
Texto 6	188
Texto 7	190
Texto 8	192
Texto 9	200
Texto 10	203
D. 5. GRECIA.	217
D. 6. HOLANDA.	230
D. 7. IRLANDA.	247
Texto 1	248

Texto 2	262
Texto 3	267
Texto 4	316
D. 8. ITALIA.	385
Texto 1	386
Texto 2	398
Texto 3	404
D. 9. LUXEMBURGO.	415
D. 10. PORTUGAL.	421
D. 11. REINO UNIDO.	439
Texto 1	439
Texto 2	460
Texto 3	533
Texto 4	564
Texto 5	597
D. 12. ESPAÑA.	621
Texto 1	622
Texto 2	642
Texto 3	656
Texto 4	659
Texto 5	667
Texto 6	717
Texto 7	723
Texto 8	732
Texto 9	736
Texto 10	739
Texto 11	744
Texto 12	751

C A P I T U L O I

**I. ENTORNO HISTÓRICO-LEGISLATIVO Y PANORAMICA ACTUAL DE
LOS ENSAYOS CLINICOS.**

**I. 1. REFERENCIA HISTORICA DE LA EXPERIMENTACION CON SERES
HUMANOS.**

I.1.1. Posturas Clásicas: Paracelso y Claude Bernard.

I.1.2. Farmacología y terapéutica experimentales: Schmiedeberg y Ehrlich.

I.1.3. Estandarización del ensayo clínico: Bradford-Hill.

I.1.4. Bases históricas desencadenantes del consenso en los principios éticos fundamentales.

I.1.5. Fundamentos históricos, culturales y lógicos de los principios éticos fundamentales:

I.1.5.A. Fundamentos históricos: la tradición Hipocrática.

I.1.5.B. Análisis cultural: la evolución de los principios

I.1.5.C. Argumentos filosóficos.

**I. 2. PRINCIPIOS, NORMAS, CODIGOS Y REGLAMENTOS ETICOS EN
LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.**

I.2.1. Códigos y reglamentaciones.

I. 3. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS.

I.3.1. Razones para una legislación sobre ensayos clínicos.

I.3.2. Primeras legislaciones: hacia el "medicamento eficaz".

I.3.3. Segunda etapa legislativa: Nacimiento del ensayo clínico controlado.

I.3.4. Estándares Europeos para la Investigación Clínica: normativa E.C./G.C.P.

I. 4. PANORAMICA ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.

I.4.1. Incremento del coste de la investigación clínica.

I.4.2. La garantía de calidad como instrumento clave en la investigación clínica.

I. 5. COROLARIO

I. ENTORNO HISTORICO-LEGISLATIVO Y PANORAMICA ACTUAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS.

I. 1. REFERENCIA HISTORICA DE LA EXPERIMENTACIÓN CON SERES HUMANOS.

El ensayo de nuevos procedimientos destinados a curar ha existido desde siempre. Cuando el hombre empleó por primera vez una sustancia extraña (vegetal, mineral o animal) para combatir un proceso morboso hizo, en realidad, un ensayo clínico terapéutico, ya que manejó, sin saber los resultados a priori, un medicamento inédito hasta entonces.

Los peligros inherentes a tal proceder fueron modificando la naturaleza del ensayo para transformarlo, de instintivo y mágico, en una experimentación probabilística, con un riesgo calculado matematicamente y, casi siempre, predecible a partir de modelos fisicoquímicos y/o biológicos.

La posibilidad de este riesgo sigue presente, incluso en nuestros dias, y así ha sido reconocido por los más altos organismos internacionales. En 1964, la 17 Asamblea Mundial de la Salud declaraba, explícitamente, que la colaboración internacional es indispensable para ofrecer al hombre las máximas probabilidades de emplear los medicamentos con provecho y con un riesgo mínimo. A la consecución de

este objetivo tiende la realización planificada de los ensayos clínicos.

I.1.1. POSTURAS CLASICAS: PARACELSO Y CLAUDE BERNARD.

Concebido el ensayo en este contexto, se puede aceptar que el ensayo de nuevos medicamentos es una aventura humana, influido por el azar, como "un salto en la oscuridad" porque hasta los experimentos más simples tienen el riesgo de toda prueba.

La idea aventurera presidió las actitudes terapéuticas de muchos iconoclastas y, gracias al atrevimiento de hombres como Paracelso la terapéutica experimentó avances definitivos. Ensayó el mercurio con éxito en la sífilis, imponiendo una nueva dirección al aplicar los productos químicos en medicina.

Al comenzar el siglo XIX, Claudio Bernard permite el desarrollo de la fisiología al liberarla de los prejuicios filosóficos y teológicos que la dominaban.

Partiendo de la realidad de la existencia, supuso que las manifestaciones vitales estaban condicionadas a leyes físicas y químicas que era preciso determinar y comprender por el razonamiento y la experimentación. Es en esto donde

radica el gran mérito de Bernard: el construir un método experimental con su prueba testigo y contaprueba, con tal base de lógica y precisión que muy bien puede considerársele como el fundador de la fisiología.

La Farmacología Clínica moderna se inicia con William Withering, que proporcionó a la historia del Ensayo Clínico la primera y real valoración de un nuevo fármaco, la digital, si bien hubo que esperar casi otros dos siglos para aclarar su mecanismo.

I.1.2. FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA EXPERIMENTALES: SCHMIEDERBERG Y EHRLICH.

El avance conseguido en la comprensión de los hechos fisiológicos permite aclarar en gran medida los de la patología (previsión de los fenómenos fisiológicos) y apuntar cual será el camino de la farmacología. Más tarde ésta será orientada por Karl Bing y Rudolf Buchheim, quién creó el primer instituto de Farmacología experimental de Bonn. De modo especial influyó Schmiederberg, alumno de Buchheim, que en 1887 funda el "Instituto de Farmacología de Strasburgo", representante del verdadero punto de partida de la farmacología actual. Se inicia la era científica imprimiéndose un nuevo estilo a la terapéutica.

Así se llega a un momento crucial en el que no basta con la descripción de las drogas (materia médica), sino que es preciso enumerar y sistematizar los efectos que aparecen en el experimento, explicando dónde actúan los fármacos, cómo y por qué lo hacen. Asistimos al paso de arte a ciencia, cambiando la materia médica por farmacología.

El siglo XX es la prueba de fuego de la farmacopea tradicional y la aceleración del progreso médico.

Entre 1900 y 1925 se sientan las bases de las "drogas milagrosas", que aparecen en la segunda mitad del siglo, conocida como la "Edad de Oro" de los fármacos. Es el siglo de la quimioterapia etiológica y de las inmunizaciones activas, con Ehrlich, Pasteur,..y el siglo de los ensayos con luminal, veronal y los alcaloides de quinina.

Entre los años 1960 y 1962 se define la "Farmacología Clínica" (denominación sugerida por Gold en 1952 que fue el primero en concebir el planteamiento de las pruebas de doble ciego en 1973) como disciplina especializada.

A partir de este momento, tercer cuarto del siglo XX, nos hallamos en el actual Ensayo Clínico, caracterizado ya por una técnica muy evolucionada y por el desarrollo de los estudios multicéntricos y multinacionales.

I.1.3. ESTANDARIZACION DEL ENSAYO CLINICO: BRADFORD-HILL.

A principios de los años cincuenta, Sir Austin Bradford-Hill publicó varios artículos sobre el desarrollo y metodología de los Ensayos Clínicos ⁽¹⁾, en los que presenta claramente conceptos tan fundamentales como la asignación aleatoria de tratamientos, ensayo controlado, definición de los criterios de inclusión de pacientes en un ensayo clínico, esquema en el tiempo para administrar la medicación en estudio, objetivo del ensayo y análisis estadístico.

Bradford-Hill establece la concepción del ensayo clínico como "un experimento cuidadosa y eticamente diseñado, con el fin de contestar a algunas preguntas concretas formuladas previamente". En esta definición destacan tres aspectos:

- a) que se trata de un experimento, es decir algo nuevo, de un interrogante a la naturaleza;
- b) que necesita una preparación cuidadosa;
- c) que exige una subordinación a la ética.

I.1.4. BASES HISTORICAS DESENCADENANTES DEL CONSENSO EN LOS PRINCIPIOS ETICOS FUNDAMENTALES.

. La experimentación en los campos de concentración nazis: atrocidades cometidas por médicos nazis en la consecución de lo que llamaban investigación científica y abuso de su responsabilidad clínica al cooperar en los métodos de tortura y realizar forzados experimentos de investigación genética.

. El código de Nüremberg ⁽²⁾ (1947).

. Fármacos y malformaciones congénitas: Fraser (1951), Lenz y McBride (1961).

. Aparición de controles experimentales más exigentes.

La necesidad de hacer ensayos terapéuticos en el ser humano marcha en paralelo con la evolución del hombre sobre la tierra.

Es curioso que, olvidando esta actitud, el estudio de nuevos fármacos encuentre, ya desde la primera mitad de siglo hasta nuestros días, una particular repugnancia por parte de muchos clínicos y de la sociedad. La frase "cobayas humanas", utilizada peyorativamente, ha introducido un factor degradante en el ensayo terapéutico que, forzosamente

altera su ortodoxo desenvolvimiento. La picaresca -rodeada de sensacionalismo- no es ajena a esta actitud.

Sin embargo, la valoración terapéutica de nuevos productos ha ido transformándose poco a poco, pasando a ser un campo importante de la investigación médica y no una insignificante tarea de un práctico. Han influído los recientes avances de la farmacología que han dispersado la atmósfera de "nihilismo terapéutico" prevalente en el pasado, sustituyéndose la era de las "impresiones clínicas" por la de los ensayos controlados. Son éstos los que constituyen la base más firme de la farmacología moderna.

Resultaría problemático decidir la importancia del Código de Nüremberg de 1947, la del estudio clínico de la penicilina, o la del desastre de la Talidomida como responsables del comienzo de esta farmacología clínica moderna. No obstante cualquiera de estos tres acontecimientos está capacitado para tomar tal liderazgo, y los tres, sin duda, han influído sustancialmente en su desarrollo: a) El Código de Nüremberg ⁽²⁾ fue la semilla de la ética del ensayo terapéutico; b) El estudio de la penicilina demostró que el ensayo terapéutico puede ser muy fácil y espectacular; c) El drama de las malformaciones congénitas (Fraser 1951, Lenz y McBride 1961) destacó la trascendencia científica de la investigación preclínica.

La conciencia ética en el ensayo se desarrolló progresivamente, hasta desembocar en la declaración de Helsinki de 1964. Este es punto de partida y referencia de la normativa vigente -explícita o implícitamente- en todos los países.

El feliz éxito terapéutico de la penicilina se vió refrenado enseguida por el similar de la estreptomicina en la meningitis tuberculosa, cuya eficacia fue también descubierta sin recurrir a una metodología fina. Pero, en contrapartida obligó a aceptar que, dado que sucesos parecidos no son frecuentes, los beneficios terapéuticos se habrían de lograr a base de una sucesión de ganancias modestas. Dilucidar estos finos matices diferenciales es el objetivo del ensayo.

Las tremendas repercusiones socioeconómicas y humanas de la talidomida hicieron nacer los Comités de Vigilancia Internacional de los fármacos, a la par que estimularon el desarrollo de los estudios pre-clínicos y, también, de los terapéuticos, ya que se asegura que los efectos secundarios de hoy pueden ser los terapéuticos de mañana.

La moderna ciencia del ensayo terapéutico está exigiendo en este sentido, una mayor abundancia de inflexibles mentes kantianas, capaces de no dejarse influir ni por resultados aparentemente prodigiosos, ni por fenómenos con ma-

tices de desastre, hasta no someterlos a la censura estadística.

Las parcialidades -del inglés "bias"- agazapadas en los entresijos de todas las pruebas clínicas, son rastreadas sistemáticamente para no dejarlas intervenir. El azar, lo imprevisible tiende a ser previsto y sometido a reglas inflexibles, y sin embargo, a pesar de ello, de vez en cuando retorna, dejando malparada la más sutil dialéctica. No importa, el sondeo debe continuar, introduciendo una nueva norma para evitar otros desmanes fortuitos. La humanidad paga un precio por ello, -unas veces se llama alopecia otras anemia hemolítica-, pero el resultado es provechoso y el canon se satisface, con o sin protestas, porque si la sociedad quiere más y mejores drogras, sabe que tiene que aceptar el ensayo clínico.

Gracias al resultado final, el ensayo terapéutico no sólo resulta ético, sino que, como si se tratase de un "boomerang" invisible, devuelve el golpe y transforma en no ética su carencia. No sería ético retrasar o renunciar al desarrollo de productos susceptibles de aliviar o de curar. Los ensayos clínicos, correctamente realizados, contribuyen de forma decisiva al conocimiento y a la racionalización del uso de los medicamentos.

En los Estados Unidos, la preocupación pública y la publicidad dada al uso de prisioneros como sujetos para la investigación clínica, desembocó en el establecimiento por el gobierno de la Comisión Nacional para la protección de los sujetos humanos participantes en investigación biomédica ("National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research").

La misión de esta Comisión fue doble. Por un lado, afrontar una situación de gran diversidad cultural y principios, aplicados en las ciencias médicas. Por otro, formular unas directrices para el Departamento de Salud, Educación y Bienestar americano (Department of Health, Education, and Welfare). Es el denominado "Informe Belmont" ⁽³⁾ el que recoge la labor de esta Comisión.

Establece un punto de vista consensuado por todos los miembros multidisciplinarios de la comisión (representantes de las ramas sanitarias, abogados, filósofos, teólogos y científicos), del que emergen lo que denomina los principios éticos fundamentales en la experimentación con seres humanos : RESPETO POR LAS PERSONAS, BENEFICENCIA y JUSTICIA.

I.1.5. FUNDAMENTOS HISTORICOS, CULTURALES Y LOGICOS DE LOS PRINCIPIOS ETICOS FUNDAMENTALES.

Los principios éticos establecidos por la Comisión en el "Informe Belmont" -beneficencia, justicia y respeto por las personas- como fundamentales o básicos, solo podrán ser de aplicación universal si, primero, son compatibles con la trayectoria histórica. Segundo, si tienen sentido dentro de la diversidad cultural y moral, y finalmente, si son coherentes con la lógica.

Consideraremos cada uno de estos aspectos a continuación.

I.1.5.A. FUNDAMENTOS HISTORICOS: LA TRADICION HIPOCRATICA.

Al considerar la trayectoria histórica es instructivo comenzar con el Juramento Hipocrático ⁽⁴⁾ en sí.

Primeramente, es de reseñar cómo todos los compromisos que hace el médico son encabezados por una cláusula inicial, en la que jura en el nombre del dios de los médicos (Apolo), el dios de los cirujanos (Asclepio), y los dioses de la prevención (Higia) y curación (Panacea). La parte siguiente del juramento constituye un enunciado apoyado sobre el proteccionismo y monopolio médico en el control del conocimiento y actividad profesional del médico.

Se percibe desde el principio una tensión en la medicina, entre el carácter exotérico de ésta, como modelo de disciplina científica, y el carácter exotérico de la profesión, basado en el carisma y la magia. Aún hoy en día los estudiantes de medicina se encuentran, por una parte, con el lado mágico, secreto y oculto de la medicina como un arte (el carisma o el efecto placebo del fármaco "doctor" es todavía el instrumento más potente de los recursos de un médico ⁽⁵⁾); y, por otra, con el lado abierto, experimental de la medicina como ciencia (ensayos clínicos controlados, resultados transparentes y comprobables).

Las recomendaciones más específicas del Juramento se pueden agrupar bajo los tres principios de beneficencia, justicia y respeto por las personas:

. el deber de hacer el bien y evitar hacer daño (BENEFICENCIA O NO-MALEFICENCIA).- "me serviré, según mi capacidad y mi criterio, del régimen que tienda al beneficio de los enfermos, pero me abstendré de cuanto lleve consigo perjuicio o afán de dañar"

"Cada vez que entre en una casa, no lo haré sino para bien de los enfermos, absteniéndome de mala acción o corrupción voluntaria..."

. justicia para todos o no discriminación (JUSTICIA) - se refiere a la no explotación de los sujetos vulnerables, particularmente mujeres, niños y esclavos (incluyendo cualquier clase de abuso sexual). Además de no perpetrar prácticas para las que no cuente con la habilidad suficiente: "no castraré ni siquiera (por tallar) a los calcu-
losos, antes bien, dejaré esta actividad a los artesanos de ella".

. respeto por la vida y la dignidad de los pacientes (RES-
PETO POR LAS PERSONAS).- "no daré ninguna droga letal a
nadie, aunque me la pidan, ni sugeriré un tal uso, y del
mismo modo, tampoco a ninguna mujer daré pesario aborti-
vo..." (esto es generalmente interpretado como prescrip-
ciones contra la eutanasia, suicidio asistido, y aborto)

"si en mi práctica médica, o aún fuera de ella, viese u
oyese, con respecto a la vida de otros hombres, algo que
jamás deba ser revelado al exterior, me callaré conside-
rándolo como secreto todo lo de este tipo".

Este es el reconocimiento del derecho del paciente a su
vida privada y el deber del médico a tratar como confiden-
cial esta información.

Asimismo, un análisis detallado de las declaraciones de la
Asociación Médica Mundial demostraría que los diversos

principios enunciados pueden ser derivados de los tres principios de beneficencia, justicia y respeto por las personas, o constituir aplicaciones concretas de los mismos. Por ejemplo, el principio de que los sujetos objeto de experimentación biomédica o de recibir tratamiento médico deban otorgar consentimiento informado y voluntario es un corolario del principio de respeto por las personas; el principio de no discriminación racial, religiosa y demás son corolario del principio de justicia; y el requisito por el que el médico debe asumir toda la responsabilidad del tratamiento prescrito a pacientes incapacitados o a cualquier sujeto objeto de experimentación terapéutica es una consecuencia del principio de beneficencia.

Gillon ⁽⁶⁾ en sus series de "ética filosófica médica", considera garantizada la primacía de estos tres principios. Parece aceptar como hecho evidente que estos principios estén en la ética médica institucionalmente establecidos como fundamentales ⁽⁷⁾.

I.1.5.B. ANALISIS CULTURAL: LA EVOLUCION DE LOS PRINCIPIOS.

El análisis cultural sirve para mostrar la evolución de estos tres principios en la gran variedad de sistemas éticos.

Ha habido un tiempo, a principios de este siglo, cuando las razones que conducían a creer en los principios éticos como dependientes de culturas específicas, impulsó el imperialismo moral y cultural de occidente.

Hoy en día no sólo es urgente el encontrar principios comunes en los que asegurar la paz y la supervivencia del hombre en este planeta, sino también el dar origen a agencias internacionales. Así por ejemplo, el enunciado de los derechos humanos por las Naciones Unidas, el desarrollo de una ley internacional, y el reavivamiento del interés en testimonios legales que lleven a un consenso global sobre los valores humanos fundamentales y principios éticos comunes. Incluso los filósofos moralistas (quienes quizá estén interesados en mantener una economía de mercado abierta de los sistemas morales presentes) están empezando a mostrar de forma creciente el reconocimiento de que la beneficencia, justicia y respeto por las personas, son básicos a la ética en un sentido general, y en particular a lo que es la ética médica ⁽⁸⁾.

Esto no debe sorprender si tenemos en cuenta tanto el reflejo de las sociedades tribales y estructuras familiares como el amplio abanico histórico de la cultura occidental.

En todas las sociedades humanas la gente nace, evoluciona a la madurez, se reproduce, se hace vieja y muere. Estos hechos, que son comunes a toda existencia humana, sugieren la posibilidad de que haya formas comunes de percibir los valores o condiciones que hacen posible el florecimiento humano.

En la vida familiar y sociedad tribal el deber semipater-nalista de cuidar -de los niños, débiles, y vulnerables- se considera garantizado y básico a toda organización social, así como necesario para la supervivencia de las especies. Así, surgen las demandas por una justicia pública (libertad, igualdad y fraternidad). A medida que una persona adquiere más poder y ejerce su responsabilidad con más independencia, y particularmente cuando los papeles se invierten y la generación más vieja se vuelve más dependiente, de igual modo el respeto por la dignidad y autonomía de la persona adquiere importancia en la sociedad.

En cada uno de los tipos de organización social predomina alguno de los principios básicos (beneficencia, justicia, respeto por las personas), aunque se pueden encontrar elementos de los otros.

En comunidades de vida familiar y tribal, de órdenes religiosas y de sociedades jerarquizadas y monárquicas, la existencia de una beneficencia protectora reglada exige

por contrapartida un deber de obediencia cooperativo de cada sujeto hacia la regla establecida. Así, beneficencia es el primer principio organizativo de una sociedad, precediendo al de justicia y derecho de la persona.

Al desarrollarse la civilización urbana, como las ciudades estado y los imperios comerciales de los griegos y romanos, la tradición de la ley pública empieza a jugar su papel (el orden moral racional tomados de la filosofía griega, y la justicia natural universal de la ley romana). En las sociedades judías y cristianas se incorporaron fuertes elementos de beneficencia paternalista y preocupación por la justicia social, pero no excluyen necesariamente una preocupación por la justicia o ciertos derechos del sujeto.

Historicamente los códigos éticos de las profesiones médicas y sanitarias han surgido como respuesta a las demandas (originadas por el lado del consumidor) de que los profesionales justifiquen el verdadero lugar de los clientes respecto a su competencia e integridad. Esto es reclamado también (desde el lado de la oferta) con objeto de legitimar la intervención profesional en un conflicto. Es precisamente en éstos donde surge el paradigma, condiciones en que el paciente está inconsciente, incapacitado o es extremadamente vulnerable y el médico, por ejemplo, debe actuar y asumir toda la responsabilidad del tratamiento ad-

ministrado. En tal situación el médico sólo puede recurrir a su propio código ético o al de su profesión. Por tanto, no es de sorprender que en los códigos éticos se le conceda importancia capital a los deberes de cuidar y beneficencia proteccionista.

En las profesiones "consultivas", en las que un cliente busca voluntariamente ayuda en un problema, pero es suficientemente independiente, competente, móvil y sólido, y el sanitario profesional está en la situación de ofrecer un servicio, siendo pagado por ello, se puede decir que las dos partes entran en una relación contractual. Este contrato puede ser negociado formalmente o de una forma informal e implícita. La diferencia crucial está en que la ética contractual, a diferencia de los códigos éticos, reconoce a las dos partes derechos mutuos y recíprocos. La ética contractual se rige en términos de justicia (incluyendo cuando es necesario derecho civil y penal).

En situaciones de enfermedades terminales o crónicas se requiere otro tipo de modelo, debido a que la naturaleza del cuidado terapéutico y directrices prácticas y morales que rigen en ambos casos cambian. El "contrato" precisa que sea renegociado. Por ejemplo, cuando el paciente está muriéndose, o su padecimiento es crónico y el médico ha agotado todas las alternativas terapéuticas existentes. Entonces, y en el caso de que el paciente esté suficiente-

mente capacitado y con la lucidez necesaria como para exponerle la situación en que se encuentra, el continuar suministrándole cuidado médico bajo la denominación de "tratamiento" sería formalista y confuso a no ser que éste haya tenido la oportunidad de aceptarlo o rechazarlo. La subsiguiente relación médica de estas situaciones requiere un posicionamiento distinto de ambas partes, que ha sido denominado como "pacto", porque como en una alianza bíblica, supone un compromiso de mutua fidelidad entre el médico y el paciente. El médico acepta el ser abogado del paciente y deberes supererogatorios en correspondencia con el cariño y confianza depositada en él por el paciente. En la ética de pactos el respeto por los derechos de la persona está por encima de las consideraciones de justicia o mera beneficencia ⁽⁹⁾.

I.1.5.C. ARGUMENTOS FILOSOFICOS.

El análisis filosófico de los sistemas éticos revela otro argumento a favor de la existencia de ciertos principios fundamentales en la experimentación médica con humanos.

Se trata de un argumento lógico, basado en las necesidades formales de un sistema ético coherente. Fue desarrollado por Kant (1724-1804), es descriptivo y formal y no es

realmente persuasivo o prescriptivo a no ser que se considere junto con los otros argumentos ya considerados.

En su trabajo de "fundamentos de la metafísica moral" (1785), Kant argumentaba que la concepción de la persona es un concepto primitivo en ética ⁽¹⁰⁾. Sin él la ética no puede empezar, esto es, un sujeto poseedor de derechos y responsabilidades, es a la vez constituyente formal de la ética y miembro prácticamente definitivo de la moral comunitaria en toda su extensión.

Sin embargo, el concepto de persona o incluso los derechos derivados de ésta, no son suficientes para encontrar un sistema ético coherente. Los derechos de la persona o las condiciones necesarias y suficientes para que un sujeto sea persona no proporcionarían las bases adecuadas para constituir un sistema de ética social, a no ser que estos derechos sean justificados como derechos para todos. Esto precisa del principio de universalidad, como fue denominado por Kant, que en realidad es una exigencia de justicia o equidad universal.

Pero incluso con el concepto de persona poseedora de derechos y el concepto universal de justicia, no se podría diseñar un sistema viable de ética social sin tener en cuenta un principio adicional, que puede denominarse principio de reciprocidad. Esto es, el reconocer la obligación de

cuidar de los demás como éstos cuidarían de tí. En el mundo real no todos somos iguales. En ciertos momentos de nuestra vida somos muy vulnerables e incapaces de reclamar o defender nuestros derechos -como los niños enfermos, lesionados o perturbados mentalmente, o como los ancianos o moribundos-. Si no asentamos el principio de reciprocidad no habrá manera de establecer la obligación de cuidar a los vulnerables.

Así pues, los principios de respeto por las personas, justicia universal y beneficencia se implican, unos a otros, mutuamente como requisito formal y práctico en todo sistema ético social coherente.

I. 2. PRINCIPIOS, NORMAS, CODIGOS Y REGLAMENTOS ETICOS EN LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.

Bajo el punto de vista ético de la experimentación humana hay que considerar varios niveles de abstracción y sistematización:

. Principios éticos: sirven como base a las normas éticas.

. Normas éticas: enunciado general que contiene un debe (o no debe) ser, porque es correcto (o es erróneo). El objetivo de éstas es indicar cómo deben aunarse los tres prin-

cipios éticos fundamentales en el desempeño de la experimentación con seres humanos.

. Códigos y reglamentaciones éticas: incluyen, en adición a las normas éticas, una descripción de procedimientos necesarios a seguir por parte del investigador. Tienen como fin el asegurar el cumplimiento de las normas éticas.

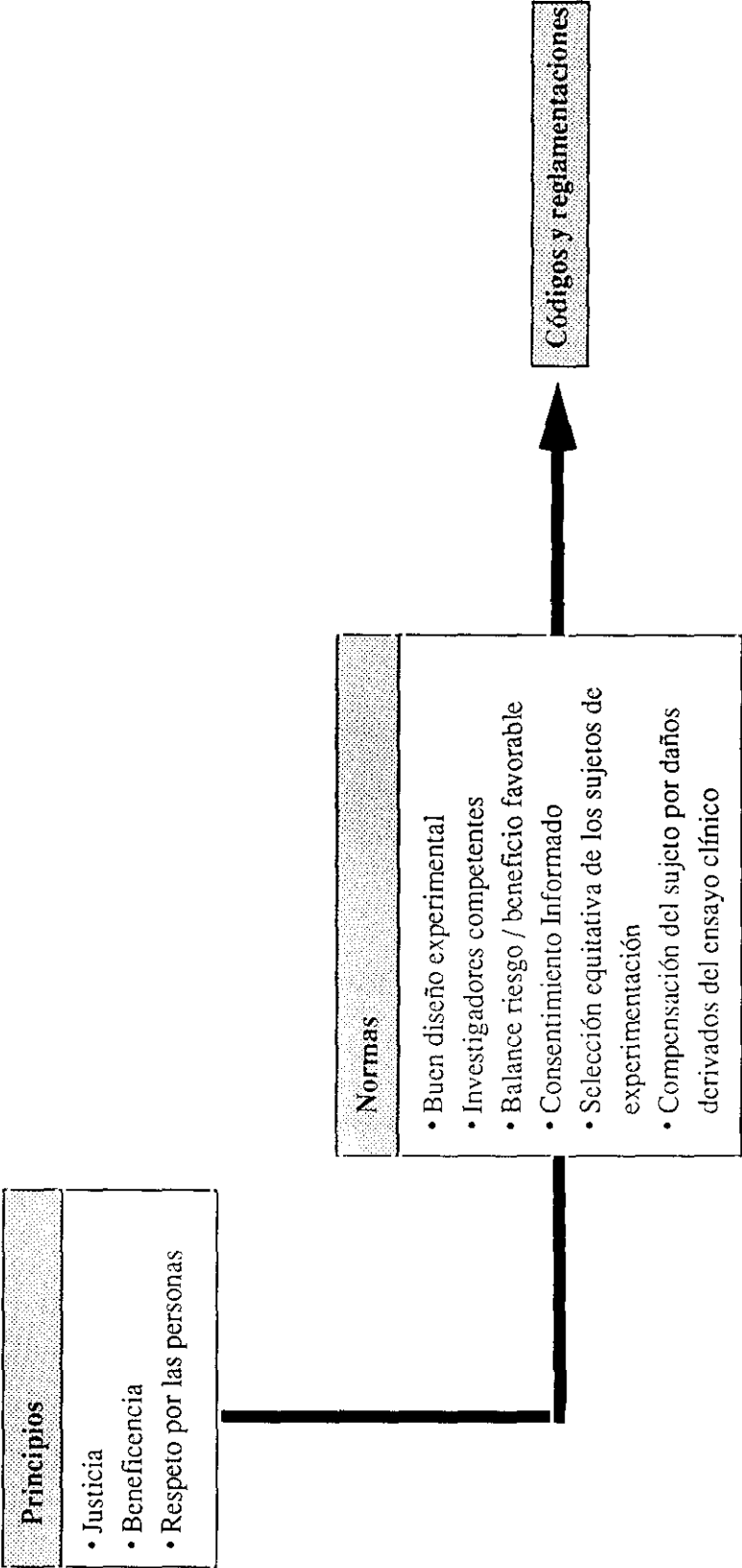
Así por ejemplo, el procedimiento general más importante, que es común a toda la experimentación con seres humanos en U.S.A., es la revisión y aprobación por parte de un Comité de Ensayos Clínicos del estudio experimental con seres humanos.

En el mencionado Informe Belmont ⁽¹¹⁾ se identificaron tres principios éticos fundamentales de particular importancia en la experimentación con seres humanos: respeto por las personas, beneficencia, y justicia.

Las normas y procedimientos que aparecen en las reglamentaciones y códigos éticos derivan de, y pretenden sustentar, estos principios fundamentales. (cuadro No.1. Códigos y reglamentaciones)

La intención de los enunciados contenidos en los diversos códigos y reglamentaciones de experimentación con seres humanos deben ser considerados como variantes de las cinco

CODIGOS Y REGLAMENTACIONES



Cuadro N°. 1 (Cap.I)

normas éticas ⁽¹²⁾ generales siguientes: 1) buen diseño experimental; 2) investigadores capacitados y competentes; 3) relación favorable riesgo/beneficio; 4) consentimiento informado; y 5) elección equitativa de los sujetos. Además, una sexta norma general ha empezado a aparecer en algunas directrices. Esta última y sexta norma es la existencia de una compensación o póliza para el sujeto por daño causado durante el ensayo terapéutico.

Sin embargo, los enunciados contenidos en las normas y códigos éticos tienden a ser bastante vagos, y se prestan a interpretaciones varias. Es difícil saber cómo deben aplicarse a casos concretos. Cuando esta incertidumbre se presenta, es útil mirar más allá de la norma en busca del principio(s) ético(s) fundamental(es) que encierra.

I.2.1. CODIGOS Y REGLAMENTACIONES.

Los ensayos clínicos con medicamentos se incluyen, en la actualidad, en el proceso de investigación imprescindible para el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que contribuyan a mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

La necesidad de conciliar los intereses de los individuos que reciben el tratamiento con el interés de la sociedad

en el avance del conocimiento médico, se ha plasmado en la elaboración de diversos Códigos Éticos a nivel internacional y ha dado lugar a Reglamentaciones legales específicas en numerosos países. Entre los primeros se encuentra el de Nüremberg (1947) ⁽¹³⁾ y Helsinki en 1964 y sus posteriores revisiones ⁽¹⁴⁾. Entre las últimas cabe destacar, la normativa sobre protección de los derechos humanos vigentes con carácter federal en U.S.A. (Código de Reglamentación Federal, capítulo 46 del Título 45) ⁽¹⁵⁾ y declaración del Comité de Ministros del Consejo de Europa de marzo de 1990.

Las normas elaboradas por el Comité Internacional, reunido en Helsinki en 1964, y que se conoce con el nombre de Declaración de Helsinki, contiene los principios de actuación básicos en investigación clínica (combinados con el cuidado profesional y de investigación clínica no terapéutica) que, con las modificaciones impuestas por las evoluciones sociológicas y técnicas, se están utilizando en todos los países para elaborar sus normas legales en torno al ensayo terapéutico.

La Declaración de Helsinki distingue entre experimentación terapéutica y experimentación sin finalidad terapéutica. De su revisión en Tokio en el año 1975, por la 29 Asamblea Médica Mundial, destacan los siguientes puntos:

. la existencia de un riesgo en todo acto médico es más evidente cuando se realiza un experimento médico. Sin embargo, éste no es motivo suficiente para impedir el desarrollo de la investigación clínica.

. las recomendaciones éticas se extienden desde el ensayo clínico terapéutico a los estudios destinados a la valoración de métodos profilácticos y terapéuticos. Por otra parte, deberá hacerse una revisión acorde con la evolución de la sociedad de las normas éticas aplicables.

. el protocolo de experimentación clínica debe ser siempre sometido a la consideración de un Comité independiente, y se afirma que al valorar la relación riesgo/beneficio deberán prevalecer los intereses del sujeto sobre los de la sociedad.

. el consentimiento deberá obtenerse por escrito, considerándose casos especiales los de aquellas personas en situación de dependencia (menores de edad, disminuídos físicos.. etc).

. se considera ética la realización de estudios de investigación clínica con voluntarios sanos.

En 1983, la 35 Asamblea Médica Mundial realiza la denominada revisión de Venecia. En ella se afirman los acuerdos

de Tokio, y adicionalmente declara que, "el progreso médico se basa en la investigación, la cual, en último término, exige, en parte, la realización de experimentos que implican a seres humanos". En la revisión de Hong-Kong, en 1989 por la 41 Asamblea Médica Mundial, destaca el énfasis puesto en los Comités de Investigación Clínica. Al hablar de la necesaria independencia respecto al promotor e investigador, añade "siempre que este Comité independiente esté de acuerdo con las leyes y disposiciones legales del país en el que el ensayo clínico se realice".

I. 3. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.

I.3.1. RAZONES PARA UNA LEGISLACION SOBRE ENSAYOS CLINICOS.

La legislación sobre productos farmacéuticos desempeña una función importante para asegurar que los productos farmacéuticos disponibles, que en realidad constituyen una categoría especial de los "productos de consumo", sean aceptables en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia.

Ya en 1966, un grupo científico de la O.M.S. ⁽¹⁶⁾ señaló que el elemento riesgo "no puede eludirse aunque el medicamento se someta a un estudio científico sumamente completo y minucioso antes de su introducción en el mercado". Por

otra parte, los estudios pre-clínicos en modelos animales pueden no revelar todos los efectos tóxicos importantes, y es inevitable la utilización de seres humanos en la investigación biomédica.

Por esta razón, se han realizado intentos de establecer ciertos principios básicos que se deben tener en cuenta siempre y en cualquier lugar que se efectúen investigaciones biomédicas en seres humanos. Estos principios fundamentales (científicos ó médicos y éticos) son de aplicación universal, dentro de los requerimientos propios de cada sistema legislativo.

Así, los distintos países han adoptado diferentes principios para la reglamentación de las pruebas clínicas, desde que la ordenación de los medicamentos se percibe como una necesidad universalmente aceptada. En este sentido, puede decirse que las normas y disposiciones aplicables a los productos farmacéuticos han tenido varias orientaciones a lo largo de la historia.

La evolución legislativa en la experimentación clínica europea, está liderada por la trayectoria de la estadounidense en este campo. En esta sección expondremos dos claras etapas legislativas en las que, desde una orientación basada en garantizar la seguridad de los medicamentos, se

pasa a desarrollar una metodología específica destinada a valorar la eficacia de éstos.

Sin embargo, antes debemos señalar la relativa juventud de la legislación que regula en U.S.A. el desarrollo y comercialización de nuevos fármacos.

Hace menos de 100 años (en 1906) la normativa básica ("Pure Food and Drugs Act") se centraba en asegurar la calidad (evitar adulteraciones) de los productos comercializados. Y no es hasta 1938 con la publicación de la Ley "Food, Drugs and Cosmetics Act" (FD&C, Act) cuando se exige demostrar la seguridad de un nuevo fármaco antes de autorizar su comercialización. Hace tan solo 30 años, en 1962, se aprueban las enmiendas a la FD&C Act, denominadas Kefauver-Harris que, establecen por primera vez la necesidad de probar la eficacia de un fármaco antes de su comercialización (con o sin prescripción médica). Esta enmienda lleva a definir la naturaleza de las investigaciones clínicas como aquellas que aportan los datos esenciales para la obtención de la Autorización de Comercialización (ó A.C.) de un fármaco, a través de la realización de ensayos clínicos adecuados y bien controlados. Como mencionamos más adelante, hasta 1977 no se darán instrucciones específicas sobre la realización de Ensayos Clínicos por la Food and Drugs Administration (ó F.D.A.).

Si bien hasta 1984, los factores precipitantes en el desarrollo legislativo habían sido "crisis por motivo sanitario" (Elixir de la sulfanilamida ⁽¹⁷⁾, 1937; Talidomida, 1961), a partir de 1984 (DPC-PTR, del inglés "Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act") son los criterios sociopolíticos y económicos, intimamente ligados con las barreras de acceso al mercado farmacéutico.

De hecho, la tendencia legal actual y futura está condicionada por dos factores de carácter general: a) el proceso de consolidación que la industria farmacéutica comenzó en la década de los ochenta, y b) la persistencia como objetivo último, en los programas de investigación clínica, el de la autorización de comercialización del fármaco.

En este contexto se ha observado una utilización cada vez mayor de datos clínicos generados fuera de U.S. como base para aportar evidencia substancial de seguridad y eficacia de un nuevo fármaco en las solicitudes de registro presentadas en U.S.A. (cuadro No. 2).

I.3.2. PRIMERAS LEGISLACIONES: HACIA EL "MEDICAMENTO EFICAZ".

Con anterioridad a la Segunda Guerra Mundial no existían requerimientos formales en la realización de Ensayos Clí-

**FARMACOS COMERCIALIZADOS EN U.S. UTILIZANDO
DATOS DE EVIDENCIA SUSTANCIAL GENERADA
FUERA DE ESTE PAIS**

Autorizaciones basadas exclusivamente en datos de estudios "Pivotal" fuera de US	
BLOCKADREN	(Timolol; NDA de Laboratorios MSD)
MESNEX	(Mesna; de Bristol-Myers)
HALDOL DECANOATE	(Haloperidol, de McNeil)
CYKLOKAPRON	(Acido Tranexamico, de Kabi Vitrum)

Autorizaciones basadas en datos de estudios "Pivotal" en US y fuera de US	
BUSPAR	(Buspirona, de Mead Johnson)
LOSEC	(Omeprazol, de MSD)
MARINOL	(Dronabinol, de Roxane)
NIMOTOP	(Nimodipina, de Miles)
NOLVADEX	(Tamoxifen, de ICI)
ZOFRAN	(Ondansetron, de Glaxo)

Cuadro N°. 2 (Cap.I)

(*) De "FDA audits of Clinical studies: policy and procedures", Lisook AB, J. Clin. Pharmacol. 30: 296-302 (1990).

nicos para que un producto farmacéutico pudiera ser comercializado. Es precisamente en U.S.A. donde se inician normativas encaminadas a regular la comercialización de productos farmacéuticos.

El punto de partida se encuentra en el hecho acaecido en 1937; casi una centena de pacientes fallece a causa de un tratamiento administrado, "Elixir de Sulfanilamida" ⁽¹⁷⁾ (el disolvente dietilenglicol se biotransforma a ácido oxálico ocasionando una hipocalcemia y consecuentemente insuficiencia cardíaca). Tal desastre condujo a promulgar en 1938 la ley "Federal Food, Drug and Cosmetic Act" (FD&C, Act) donde se dictan normas estrictas acerca de los estudios toxicológicos que deberían realizarse antes de autorizar la comercialización de un medicamento para su uso humano. De esta forma se exigía que los medicamentos fueran seguros para el hombre al ser utilizados en las condiciones descritas en la etiqueta del envase.

Es en el último cuarto de siglo cuando se genera a nivel mundial una legislación abundante en relación con los medicamentos. Fecha significativa en este hecho es 1961 en la que la tragedia de la "talidomida" alarmó al mundo médico ante la posibilidad de que un medicamento causara daños al embrión. De hecho determina cambios profundos en la legislación sobre medicamentos ⁽¹⁸⁾.

Es entonces cuando aparece una nueva orientación en la normativa sobre medicamentos: se exige demostrar científicamente que un medicamento es eficaz, además de seguro, antes de ser autorizada su comercialización. Se refuerza así la importancia que en las concesiones de autorización de comercialización (A.C.) tienen los datos clínicos.

Esta filosofía cobra forma jurídica, por primera vez, con la aprobación en 1962 de las enmiendas "Harris-Kefauver Ammendment" a la Ley FD&C Act en U.S.A., y cinco años después la "Medicines Act" en el Reino Unido (1968). Estos dos textos formales constituyen el resultado de la necesidad de valorar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos a través de la experimentación biomédica en el hombre.

Por su lado, la Comunidad Europea no toma conciencia de armonizar las legislaciones, normativas y reglamentos administrativos para la comercialización de especialidades farmacéuticas (libre circulación de mercancías) sino a partir de 1965 con la primera directiva promulgada sobre medicamentos de uso humano (Directiva 65/65/CEE). En ella se hace eco de la necesidad de demostrar la seguridad y eficacia del producto y exige que el fármaco sea de buena calidad, no peligroso y con valor terapéutico.

I.3.3. SEGUNDA ETAPA LEGISLATIVA: NACIMIENTO DEL ENSAYO CLINICO CONTROLADO.

Con la aplicación de la enmienda Kefauver-Harris se establece obligatoriamente la demostración de seguridad y eficacia de un nuevo fármaco como base sobre la que juzgar los datos clínicos incluidos en su dossier de registro. De acuerdo con esta enmienda, la "demostración substancial de eficacia" (sección 505 (d) del Título 21 del C.F.R.) es la aportada por ensayos clínicos adecuados y bien controlados, efectuados por expertos científicamente reconocidos" (cuadro No. 3).

A pesar de que los primeros ensayos controlados aleatorios se realizan a mediados de los sesenta (Sir Austin Bradford Hill publica en 1962 varios artículos donde expone conceptos tan fundamentales como, grupo control, asignación aleatoria de tratamiento, definición de la población en estudio, definición del esquema terapéutico, objetivos del ensayo y análisis estadístico de los resultados) no es hasta los setenta cuando se establecen las primeras normativas que cambian la política de las A.C.

Se ponen en marcha, en primer lugar el programa DESI (Drug Efficacy Study implementation) en 1968, para revisar la eficacia clínica de fármacos nuevos ya comercializados y de sus genéricos, y, en segundo lugar, el proceso ANDA

EVIDENCIA SUSTANCIAL DE EFICACIA

EXIGENCIAS DE LA F.D.A. PARA ACEPTAR QUE UN ENSAYO CLINICO APORTA EVIDENCIA SUSTANCIAL DE EFICACIA
<ol style="list-style-type: none">1. Ensayo comparativo respecto a placebo o tratamiento estándar.2. Enmascaramiento de los tratamientos, en caso de que sea posible y ético.3. Distribución aleatoria de los pacientes, a fin de evitar sesgos de selección.4. Número de pacientes suficiente, que permita obtener una demostración estadísticamente significativa de las ventajas del nuevo fármaco.

CARACTERISTICAS DE UN ENSAYO CLINICO "ADECUADO Y BIEN CONTROLADO" (FDA).
<ol style="list-style-type: none">1. Exposición clara de los objetivos.2. El diseño experimental permite una comparación válida con el grupo control.3. Un procedimiento de selección que demuestre adecuadamente que los sujetos padecen el proceso que se estudia.4. Un método de asignación de los pacientes a los tratamientos que asegure la formación de grupos comparables.5. Medidas adecuadas para reducir al máximo los sesgos de los sujetos y de los observadores y en la valoración de resultados.6. Métodos adecuados y bien definidos para registrar la respuesta de los pacientes.7. Análisis adecuado de los resultados del ensayo.

(Abreviated New Drug Application) en 1970, para filtrar selectivamente la comercialización de genéricos de los nuevos fármacos que habían sido comercializados antes de la enmienda Kefauver-Harris.

Desde la puesta en práctica de la notificación I.N.D. ("A Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug") para comenzar cualquier ensayo clínico, en el año siguiente al suceso ocurrido por la administración incontrolada de la Talidomida, la F.D.A. ha trabajado extensamente en los procedimientos de realización de los ensayos clínicos para que éstos proporcionaran evidencia substancial de eficacia ("pivotal data") en apoyo de la solicitud de registro, N.D.A. (New Drug Application), de un nuevo fármaco.

Las primeras disposiciones publicadas en este sentido son en 1977 (obligaciones del patrocinador y monitor) ⁽¹⁹⁾, que posteriormente fueron completadas en 1978 (obligaciones del investigador clínico) ⁽²⁰⁾ dando lugar al primer documento legislativo que contiene los preceptos conocidos hoy en día como "G.C.P." (del inglés, "Good Clinical Practice") ó Buena Práctica Clínica.

El desarrollo científico y los resultados de las encuestas y programas de supervisión realizados por la F.D.A., destinados a verificar la observancia de la legislación rela-

tiva a ensayos clínicos con nuevos productos, determinan la necesidad de realizar un proceso de adaptación legislativo. Sin embargo, éste ha resultado extraordinariamente lento, pues no es hasta 1987 cuando se publica la versión definitiva del I.N.D. (Food and Drug Administration. "Responsibilities of sponsors and investigators", Federal Register, march 19th, 1987), siendo en 1986 cuando se reformula lo que se entiende por evidencia substancial de eficacia: "...la aportada por investigaciones adecuadas y correctamente realizadas por expertos cualificados en cuanto a su formación científica y en cuanto a su experiencia para valorar la eficacia del fármaco estudiado, de forma que estos expertos han podido concluir imparcialmente y con toda responsabilidad que el mismo tiene el efecto supuesto en las indicaciones propuestas, cuando se siguen las instrucciones de administración prescritas, recomendadas o sugeridas" -(Docket No. 85D-0467 Draft guideline for the format and content of the clinical data section of an application -N.D.A.- january 1986).

Por su parte, la Comunidad Europea, tras la firma del Acta Unica (1986), profundiza en sus competencias legislativas. A la luz del artículo 100/100A (sobre aproximación de legislaciones para el establecimiento del Mercado Común) del Tratado de Roma, ve aumentadas sus competencias para armonizar las legislaciones de los Estados miembros.

En materia de medicamentos, esto se plasma en las Directivas D 75/318/CEE (y sus modificaciones posteriores) y la D 75/319/CEE (y sus modificaciones posteriores) que establece el Comité de Especialidades Farmacéuticas (C.P.M.P.: Committee on Proprietary Medicinal Products) y el procedimiento de registro multiestado. Este procedimiento sufre una modificación posterior para conseguir mayor efectividad y permitir una representación directa, ante el C.P.-M.P., de la Industria Farmacéutica.

I.3.4. ESTANDARES EUROPEOS PARA LA INVESTIGACION CLINICA: NORMATIVA E.C./G.C.P.

Los estándares G.C.P. que la F.D.A. incorpora como exigencia en las solicitudes de registro, son relegados a un plano secundario por la Comunidad Europea durante el periodo 1977-1990.

La conquista del mercado estadounidense no era el objetivo primordial de la industria farmacéutica Europea. Por otra parte, las autoridades americanas eran recelosas de la investigación clínica realizada en Europa, cuestionando no sólo la actuación de la industria farmacéutica, sino también la de los investigadores clínicos e incluso la de las autoridades sanitarias.

En este contexto la normativa G.C.P. es introducida en Europa en primer lugar, por las firmas americanas que querían desarrollar sus productos en Europa y más recientemente por las firmas Europeas que querían desarrollar sus productos siguiendo estándares de aceptación universal.

Finalmente, las propias autoridades sanitarias no pueden seguir ignorando el crecimiento cada vez mayor del número de pruebas clínicas realizadas y la variedad de productos nuevos ensayados.

Así, tras el primer pronunciamiento manifestado por la Comisión Europea con la publicación en 1987 de las "Recomendaciones para la Realización de los ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea" (Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, Volumen III, ISBN 92-825-9617-6), aparece un documento específico publicado en 1990 sobre "Normas de Buena Práctica Clínica" (Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, addendum julio 1990, ISBN 92-826-0419-5) y finalmente llega a formar parte del derecho derivado de la Comunidad Europea en la D 91/507/CEE -parte cuarta, sección B.1.- (D.O. No. L 270/32 de 26.9.1991).

I. 4. PANORAMICA ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.

Podemos decir que el desarrollo clínico de un fármaco es el proceso por el que nuevas moléculas progresan desde la fase pre-clínica hasta su autorización de puesta en el mercado como fármacos seguros y eficaces para su utilización en el ser humano.

Se trata de un proceso complejo por verse implicados factores de índole ética, científica y económica. Esta particularidad se ha traducido, como ya hemos citado anteriormente, en un desarrollo legislativo notable.

El tiempo y el coste necesario para la puesta en el mercado de un nuevo medicamento han aumentado enormemente en los últimos años. Los principales factores desencadenantes de este hecho son:

1. Avances científicos y tecnológicos cada vez más costosos: las enfermedades que actualmente se intentan dominar exigen unos medios muy sofisticados para determinar sus mecanismos.
2. Presiones normativas: el número de estudios exigidos y la especificidad de los mismos para el registro de un nuevo medicamento es cada vez mayor.

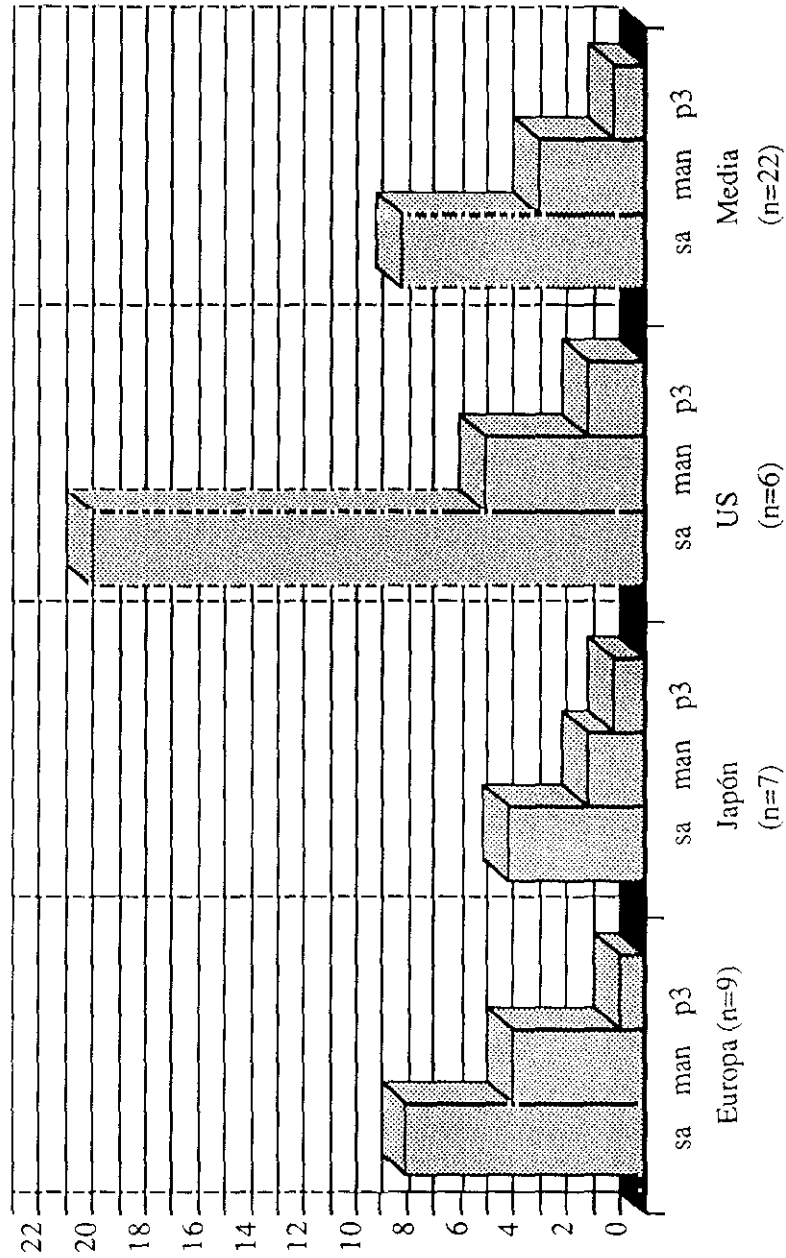
I.4.1. INCREMENTO DEL COSTE DE LA INVESTIGACION CLINICA.

Tanto el aumento del coste de la tecnología científica como la presión ejercida por la, cada vez más rigurosa, intervención administrativa, ha conducido a aumentar enormemente los costes de la investigación clínica ⁽²¹⁾.

En este contexto no hay que olvidar que el coste medio para el desarrollo de un nuevo fármaco ha aumentado desde 160 millones de dólares en los ochenta a 231 millones de dólares en la actualidad ⁽²²⁾. Es decir, en términos globales la inversión en I+D ha estado creciendo más aceleradamente en los últimos años, con una tasa anual de más del 22% en el periodo 1985 a 1988, comparada con el 10,5% entre 1981 y 1985 ⁽²³⁾.

Por otra parte, se debe tener en cuenta que precisamente la etapa del desarrollo clínico del fármaco, concretamente las fases clínicas I a III, es la etapa más costosa ⁽²⁴⁾. Como se ilustra en el cuadro No. 4 (Número de nuevas moléculas en desarrollo por una comercializada ⁽²⁵⁾), tan sólo un 2% de las nuevas moléculas alcanza la fase III, estadio previo a su comercialización.

NUMERO DE NUEVAS MOLECULAS EN DESARROLLO POR UNA COMERCIALIZADA.



Fuente CMR

Clave: sa = pre-clínico, man = clínica, p3 = Fase III

Cuadro Nº. 4 (Cap.I)

Por tanto, podemos decir que el coste de la investigación clínica, como elemento de contribución más alto al gasto de I+D, ha crecido más aceleradamente también en los últimos años ⁽²⁶⁾.

Este entorno, más costoso en tiempo e inversión, fuerza a la industria farmacéutica a ser más efectiva. Es decir, procurar mayores avances con el empleo de menos recursos, que expresado en términos económicos significa generar más valor cualquiera que sea la inversión realizada en I+D.

I.4.2. LA GARANTIA DE CALIDAD COMO INSTRUMENTO CLAVE EN LA INVESTIGACION CLINICA.

Para que la industria farmacéutica sea más efectiva, ésta debe ser también más competitiva. Esto significa que además de realizar una investigación innovadora deberá satisfacer los requerimientos de garantía de calidad legalmente establecidos por las autoridades de evaluación de medicamentos.

Como veremos más adelante, una solicitud de registro aceptable en la Comunidad Europea debe incluir menciones expresas en relación con la observancia de las normas "Good Clinical Practice", o Buenas Prácticas Clínicas, (informes

de auditorías, ..etc) aplicadas a todas las fases de desarrollo clínico del fármaco.

Refiriéndonos concretamente a la situación en España, el impacto de la legislación adoptada en la materia ha sido decisiva para el panorama de la investigación clínica.

El retraso que provoca un sistema de doble autorización administrativa (primero por el comité de ensayos clínicos y después el Ministerio de Sanidad y Consumo) ha sido uno de los factores para que fuera excluido de los programas de desarrollo clínico internacionales ⁽²⁷⁾, haciendo que, el número de ensayos clínicos realizados en nuestro país no se corresponda con lo que cabe esperar de un séptimo mercado farmacéutico mundial ⁽²⁸⁾.

En este sentido, la adopción de la normativa E.C./G.C.P., o Buena Práctica Clínica, y la simplificación de la intervención administrativa, establecidas en la ley del Medicamento, son imprescindibles para conseguir la participación de nuestro país en los programas de desarrollo comunitarios e internacionales tras la publicación de la D 91/-507/CEE ⁽²⁹⁾.

Así, la tendencia seguida en el número de ensayos clínicos presentados desde 1982 indicaba que, tras un crecimiento

rápido, se llegaba a la actual estabilización alrededor de los trescientos ⁽³⁰⁾.

El nuevo marco legal influirá no sólo en la cantidad, sino también, en la calidad de la investigación clínica en nuestro país.

En términos de cantidad, España se sitúa a la par con U.S.A., en donde alrededor de 300-400 I.N.D. son evaluados cada año. En 1990, el Ministerio de Sanidad y Consumo aprobó 308 protocolos (217 ensayos clínicos fase I a III y 91 de fase IV) ⁽³¹⁾.

Sin embargo, la calidad de los ensayos realizados es mucho más difícil de medir, si bien existen indicios objetivos que hacen pensar en una mejora sustancial de ésta.

Tomando como índice de referencia la observancia de la normativa Buena Práctica Clínica, un 67,3% de los protocolos en el año 1990 se estaban desarrollando conforme a la normativa B.P.C., según datos de una encuesta realizada a la industria farmacéutica ⁽³²⁾.

No hay que olvidar que esta tendencia emprendida por la industria farmacéutica, responde a la actitud manifestada en los últimos años por las propias Autoridades Sanitarias. Así, en el periodo 1988-1991, se establece un creci-

miento directamente proporcional entre el número de protocolos aprobados (conformes) por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y el número de protocolos que mencionan expresamente la observancia de la normativa B.P.C. (Protocolos que mencionan expresamente el seguimiento de B.P.C. expresado sobre el total de protocolos conformes: en 1988 un 5,6%, en 1989 un 9%, en 1990 un 19% y en 1991 un 34,2%) ⁽³³⁾.

Resumiendo la panorámica de la investigación clínica, podemos decir que los elementos claves para una investigación innovadora y eficaz están condicionados por la observancia de un sistema de garantía de calidad (científico y ético). La normativa B.P.C. proporciona a la industria farmacéutica el instrumento necesario para ser competitiva y eficiente. Más aún, la armonización legislativa de los aspectos legislativos de los ensayos clínicos, que permitirá su reconocimiento mutuo, contribuirá de forma decisiva a disminuir los costes y a aumentar la eficacia de la investigación clínica realizada en la Comunidad Europea. Asimismo, también serán beneficiarios los pacientes que podrán acceder a fármacos eficaces y más seguros a un precio razonable.

I. 5. COROLARIO.

En síntesis, podemos afirmar que la legislación farmacéutica desempeña una función importante para asegurar que los productos farmacéuticos disponibles, que en realidad constituyen una categoría especial de los "productos de consumo", sean aceptables en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia.

Por esta razón, se han realizado intentos de establecer ciertos principios básicos que se deben tener en cuenta siempre y en cualquier lugar que se efectúen investigaciones biomédicas en seres humanos. Estos principios fundamentales (de carácter científico y éticos) son de aplicación universal, dentro de los requerimientos propios de cada sistema legislativo.

En la conciliación de los intereses de los individuos y del avance del conocimiento científico, los distintos países adoptan diferentes principios para la reglamentación de las pruebas clínicas. En este sentido puede decirse que las normas y disposiciones aplicables a los productos farmacéuticos han tenido varias orientaciones a lo largo de la historia.

Si bien hasta 1984, los factores precipitantes en el desarrollo legislativo habían sido "crisis por motivo sanita-

rio" (Elixir de la sulfanilamida, 1937; Talidomida, 1961), a partir de 1984 (DPC-PTR: Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act) son los criterios sociopolíticos y económicos, íntimamente ligados con las barreras de acceso al mercado farmacéutico.

Sin embargo, la trayectoria histórico-cultural de la experimentación en el ser humano, es la que ha influido de forma definitiva en la aceptación de los principios éticos fundamentales. Estos principios, respeto por las personas, beneficencia y justicia, forman parte del acervo normativo en materia de ensayos clínicos en la actualidad.

. RESPETO POR LAS PERSONAS: Supone el reconocimiento de los derechos fundamentales de los pacientes como personas, a saber, el derecho a ser informado, el derecho a la intimidad, y el derecho a recibir tratamiento terapéutico.

El respeto por las personas significa el aplicar el cuidado médico de tal forma que se consiga el nivel óptimo de autonomía del paciente al hacerle conocedor de la información disponible, posibilidades y alternativas de tratamiento, con el objeto de evitar crear o mantener una relación de dependencia.

. JUSTICIA: La exigencia de equidad universal, se sitúa en tensa relación con el respeto hacia las personas.

De todas formas, la justicia en el contexto del cuidado médico está orientada a equilibrar lo más posible la distribución de los recursos y oportunidades de los cuidados médicos, cargas fiscales y responsabilidades, así como riesgos y beneficios al procurar la equidad para los sujetos individuales y del grupo.

La justicia para el sujeto individual se traduce primariamente en la no discriminación por consideraciones de sexo, religión, estado social, afiliación política, edad, posibilidad de acceso a recursos que incluyen servicios de tratamiento, prevención e investigación médicos.

. BENEFICENCIA: la beneficencia es considerada fundamentalmente como un valor indispensable en la atención médica, así como también lo es en ética general.

La obligación de cuidar no solo se refiere a una responsabilidad recíproca de uno hacia otro, sino también a reconocer, en particular, el deber de proteger al vulnerable. Esto es, aceptar el papel de abogado defensor de los derechos de aquellos que se encuentran incapacitados para ello.

Así pues, el consentimiento informado del paciente (respeto por las personas), la protección de los sujetos parti-

participantes en el ensayo (beneficencia) y valoración del riesgo/beneficio derivado para el sujeto participante en un ensayo clínico (justicia), se fundamentan en la evolución histórico-social de la experimentación con seres humanos.

De hecho, las actividades de investigación clínica están directamente relacionadas con la actividad socio-política de nuestros días. Por ello, el ordenamiento de los ensayos clínicos es decisivo para una Comunidad que ocupa el primer puesto como inversionista en I+D ⁽³⁴⁾, y por consiguiente en la configuración del Mercado Unico farmacéutico.

C A P I T U L O I I

II. ENCUADRE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.

II. 1. INTRODUCCION

II. 2. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES DEL PROCESO ARMONIZADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA.

II.2.1. Aspectos jurídicos e institucionales.

II.2.1.A. Especificidad propia.

II.2.1.B. Sistema institucionalizado de creación de normas cuatripartito.

II.2.1.B.1. La Comisión.

II.2.1.B.2. El Consejo.

II.2.1.B.3. El Parlamento Europeo.

II.2.1.B.4. El Tribunal de Justicia.

II.2.1.C. Ordenamiento jurídico propio.

II.2.1.D. Método funcionalista.

II.2.1.D.1. Igualdad.

II.2.1.D.2. Libertad.

II.2.1.D.3. Solidaridad.

II.2.1.D.4. Unidad.

II.2.2. Proceso armonizador: procedimientos y aplicación.

II.2.2.A. Procedimientos en el proceso armonizador.

II.2.2.A.1. El procedimiento estándar.

II.2.2.A.2. El procedimiento de cooperación.

- II.2.2.A.3. El equilibrio de poderes y las perspectivas del Tratado de la Unión Europea: el procedimiento de codecisión.
- II.2.2.B. Aplicabilidad.
- II. 3. LAS BARRERAS TECNICO-SANITARIAS EN LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.
 - II.3.1. Política Comunitaria de Medicamentos.
 - II.3.1.1. Antecedentes.
 - II.3.2. Barreras para el mercado único de medicamentos: la Política Comunitaria de autorización y evaluación.
 - II.3.2.1. Líneas generales.
- II. 4. LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO: LA DOCUMENTACION CLINICA.
 - II.4.1. Marco jurídico de la Comunidad Europea en materia de medicamentos de uso humano.
 - II.4.1.A. Regulación de la evaluación y autorización.
 - II.4.1.B. Fabricación y control de calidad.
 - II.4.1.C. Uso racional del medicamento.
 - II.4.1.D. Farmacovigilancia.
 - II.4.1.E. Precios y financiación pública
 - II.4.1.F. Investigación y desarrollo tecnológico.
 - II.4.2. El papel de los ensayos clínicos en la Política Comunitaria de autorización y evaluación de nuevos medicamentos: la documentación clínica.
 - II.4.2.1. La estructura del dossier comunitario.
- II. 5. COROLARIO.

II. ENCUADRE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.

II. 1. INTRODUCCION.

Contrariamente a otras tentativas anteriores de unir Europa por la fuerza, la Comunidad Europea busca la unidad a través del consenso y tiende hacia una unión fundada en el derecho libremente aceptado. La "Idea Europea" nos lleva desde una Europa que sale malherida y una vez más debilitada de la segunda Guerra Mundial hacia la creación, desarrollo y sucesivas ampliaciones de la Comunidad Europea.

En 1985 se publica el "Libro Blanco" de Lord Cockfield's, donde se propuso un programa con más de 300 medidas para la consecución del mercado interior a partir del 1 de enero de 1993.

Muchas de ellas se identificaron como necesarias y se pusieron en marcha. Sin embargo, en la esfera farmacéutica, gran parte de éstas se han encontrado hasta ahora en un estadio relativamente precoz. Entre ellas, aquellas que hacían referencia a las bases legales que se deberían proponer para establecer el sistema futuro de evaluación y autorización.

Así, la Comisión ha estado considerando la necesidad de nuevas medidas en áreas tales como los Ensayos Clínicos ⁽¹⁾ y política de precios ⁽²⁾ junto con la elaboración de directrices para las Directivas sobre etiquetaje de medicamentos ⁽³⁾ y Buenas Prácticas de distribución tras la propuesta de regulación de la venta al por mayor ⁽⁴⁾. Se han elaborado propuestas de la Comisión en áreas de dispositivos, alimentos, cosméticos, así como se han introducido (ej. Directiva sobre Patente de Producto ⁽⁵⁾) y propuesto (ej. Publicidad comparativa ⁽⁶⁾ y Salud y Seguridad en el trabajo) unas cuantas medidas de ámbito más general que repercuten directamente en el sector farmacéutico industrial.

Sin embargo, para alcanzar el objetivo de un único mercado europeo de medicamentos en 1993 (art. 8 A del T. CEE), son necesarios avances mayores. En este sentido, el Acta Unica Europea de 1987 ha supuesto un énfasis significativo.

En el futuro, la libre circulación de medicamentos dentro de la Comunidad Europea estará basado en la implementación de un sistema de registro de medicamentos comprensivo y eficiente. El principio básico del sistema futuro es hacer uso de los recursos existentes a nivel Comunitario contando con la participación de cada Estado miembro (E.m.).

Estas propuestas ⁽⁷⁾ precisan aún de matizaciones en cuanto a cuales son sus cometidos más sustanciales.

Los papeles de la Comisión, la Agencia (E.M.A. ó "European Medicines Agency") y el Consejo necesitan ser definidos con claridad en la legislación farmacéutica comunitaria para evitar duplicación de tareas y posibles conflictos de competencias.

Se espera que tras la segunda lectura de estas propuestas por el Parlamento Europeo en otoño de 1992, sean adoptadas a finales del 92 o principios del 93.

El hecho de que el ordenamiento farmacéutico Comunitario no permanezca estático, hace necesariamente obligado el conocer y entender el sistema legislativo de la Comunidad Europea (C.E.).

Es, por tanto, imprescindible tener una visión global del proceso de armonización legislativa, desde que la Comisión pasa una propuesta al Consejo, hasta la adopción final de ésta como Directiva, ya que son éstas las que configuran el marco actual de los aspectos legislativos de la investigación clínica en la Comunidad Europea (C.E.).

II. 2. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES DEL PROCESO ARMONIZADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA.

El tratado de Roma, que representó la "constitución" de la Comunidad Europea ⁽⁸⁾ en marzo de 1957, consideró desde un principio la consecución sucesiva de cuatro libertades fundamentales. Si bien no es hasta 1985 con el "Libro Blanco" cuando se llama a la creación de un gran espacio sin fronteras que implica la total y libre circulación de personas, mercancías, servicios y capitales entre los países de la Comunidad.

En 1986 se firma el Acta Unica Europea, que reforma el Tratado de Roma, confirma sus objetivos y confiere a la Comunidad la responsabilidad de lograrlos para finales de 1992 ⁽⁹⁾.

Con este fin, el Acta Unica adecúa los mecanismos de decisión ⁽¹⁰⁾ de la Comunidad, haciendo más efectiva la participación del Parlamento Europeo en el proceso legislativo y permitiendo que el Consejo de Ministros pueda tomar determinadas decisiones por mayoría cualificada y no necesariamente por unanimidad.

Los tratados contienen una serie de reglas fundamentales aplicables por sí mismas, pero lo más característico es la misión que confían a las instituciones de proseguir sus

objetivos suministrándoles una panoplia muy amplia de instrumentos jurídicos.

Las tareas encomendadas a las tres Comunidades Europeas (C.E.C.A., 1952; C.E.E., 1958; Euratom, 1958) ⁽⁶⁾ es competencia de cuatro Instituciones: el Parlamento Europeo, el Consejo, la Comisión y el Tribunal de Justicia, además del Tribunal de Cuentas.

Hasta julio de 1967, en que entra en vigor el Tratado denominado de "fusión de los ejecutivos", las tres Comunidades tenían Comisiones ejecutivas distintas y Consejos de Ministros independientes.

Las sucesivas ampliaciones de las Comunidades (adhesiones de Dinamarca, Irlanda y Reino Unido el 1.1.1973; de Grecia el 1.1.1981; y de España y Portugal el 1.1.1986) no han afectado a la estructura y competencias de las instituciones comunitarias. Estas ampliaciones sólo han ocasionado modificaciones en su composición.

Tras la revisión constitucional del Acta Unica Europea, la Comunidad está viviendo la segunda revisión importante de su historia. La primera, que entró en vigor en julio de 1987, ha tenido como objetivo primordial la plena realización de un mercado interior sin fronteras el 1 de enero de 1993.

Esta segunda reforma se inscribe en otro contexto y pone de manifiesto la extraordinaria aceleración de la historia vivida por el continente europeo en estos últimos años: aceleración evidente en relación a los antiguos países de la Europa del Este, que llaman a las puertas de la C.E., y que plantean la inevitable cuestión de una eventual ampliación de la Comunidad.

La estructura del Tratado de la Unión ⁽¹⁾ es bastante compleja. Es el resultado de dos conferencias intergubernamentales: una sobre Unión Política; la otra sobre la Unión Económica y Monetaria. Ambas iniciaron sus trabajos de forma simultánea el 14 de diciembre de 1990 en Roma, y concluyeron un año más tarde en Maastricht. La falta del necesario consenso político para integrar la Política Exterior y de Seguridad Común (PESC) y la cooperación judicial dentro del marco comunitario, explica esta complejidad.

Sin embargo, es el Acta Unica Europea (que entró en vigor el 1.1.1987) la que hasta ahora ha ampliado las competencias de la Comunidad, introduciendo modificaciones significativas en las normas de funcionamiento de las instituciones y en sus relaciones mutuas como hemos mencionado anteriormente. A esta reforma institucional se suma ahora

el Tratado de Maastricht, que refuerza netamente las competencias del Parlamento Europeo.

II.2.1. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES.

La Comunidad Europea es una comunidad en la que existen cuatro características:

- . Especificidad propia: personalidad jurídica internacional.
- . Sistema institucionalizado de creación de normas.
- . Ordenamiento jurídico propio.
- . Método funcionalista.

II.2.1.A. ESPECIFICIDAD PROPIA.

Se pasa de la cooperación entre Estados a la integración de los Estados que la componen, con órganos de gobierno supranacionales.

La personalidad internacional se refleja en el derecho a promover acuerdos, el derecho de promover una acción en justicia o, de forma más general, el constituirse en parte de los procedimientos de solución pacífica de controver-

sias, y la responsabilidad internacional, tanto activa como pasiva.

El derecho de concluir acuerdos es el que ha tenido mayor desarrollo; así el Tratado C.E.E. (T. CEE) presenta una serie de cláusulas expresas de atribución del poder de concluir acuerdos arancelarios y comerciales (art. 11 y 113) y acuerdos de asociación (art. 238).

II.2.1.B. SISTEMA INSTITUCIONALIZADO DE CREACION DE NORMAS CUATRIpartito.

La ejecución de las tareas encomendadas a las tres Comunidades Europeas (C.E.C.A., 1952; C.E.E., 1958; Euratom, 1958) es competencia de cuatro instituciones: Parlamento Europeo, Consejo, Comisión y Tribunal de Justicia.

Se trata de un sistema institucional cuatripartito.

II.2.1.B.1. LA COMISION.

Es el órgano de iniciativa, la salvaguarda de los Tratados, el órgano de gestión y el negociador de los acuerdos externos de la Comunidad.

Está integrada por 17 miembros, nombrados de común acuerdo por los Gobiernos. Durante la vigencia de su mandato, los miembros deben obrar con total independencia, tanto frente a los gobiernos nacionales como frente al Consejo. Éste no está facultado para cesarlos durante su mandato; sólo el Parlamento mediante una moción de censura, puede provocar el cese automático de la Comisión.

Los Tratados de la Comunidades Europeas asignan a la Comisión amplias funciones ⁽¹²⁾:

. Guardiania de los tratados.

Vela por la correcta aplicación de sus disposiciones y por el cumplimiento de las disposiciones de las instituciones. Garantiza un clima de mutua confianza.

. Organo ejecutivo de las Comunidades:

a) adoptar los textos de aplicación de las disposiciones de los Tratados o actos del Consejo. El Tratado de la C.E.C.A. y los Tratados de Roma, en especial el de la C.E.E. otorgan competencias normativas a la Comisión en lo que se refiere a la creación de la unión aduanera según el calendario fijado en el Tratado.

b) aplicar las normas de los Tratados a los casos particulares (medidas que afectan a los Gobiernos o empresas).

c) administrar las cláusulas de salvaguardia de los Tratados. Son cláusulas que permiten conceder exenciones a las normas de los Tratados en casos excepcionales. Los Tratados establecen que sólo la Comunidad actuando con total independencia, puede autorizar estas exenciones a petición de un E.m. El Consejo ha otorgado poderes similares en actuaciones referentes a políticas comunitarias. En algunos casos específicos el Consejo puede modificar la medida adoptada por la Comisión, pero el recurso a estas medidas es cada vez menos frecuente, ya que estas exenciones son concesiones muy limitadas, de forma que no afecten sustancialmente al funcionamiento del mercado común.

d) administrar los fondos comunitarios. Administra los créditos destinados a las intervenciones públicas de las Comunidades y los cuatro Grandes Fondos Comunitarios: F.S.E. (Fondo Social Europeo), F.E.O.G.A. (Fondo Europeo de Orientación y Garantía Agrícola), F.E.D.E.R. (Fondo Europeo de Desarrollo Regional) y F.E.D. (Fondo Europeo de Desarrollo).

. Iniciadora de la política comunitaria y portavoz de expresión en el Consejo del interés comunitario.

La fusión de las instituciones permitió a partir de 1967 el desarrollo de numerosas políticas comunes hasta entonces frenadas por la existencia de tres poderes ejecutivos distintos.

Desde su creación, la Comunidad Europea, se había consagrado principalmente a la elaboración de políticas comunes, ya que el Tratado de la C.E.E. es un "tratado marco", a diferencia del Tratado Euratom y el Tratado C.E.C.A., que pueden denominarse "tratados ley".

El Tratado C.E.E., dejando aparte las cláusulas "automáticas" sobre el desarme arancelario, se limita a dar indicaciones generales sobre la orientación de las políticas a seguir, dejando a las Instituciones de la Comunidad, especialmente al Consejo y la Comisión en colaboración con el Parlamento, la misión y el poder de elaborar las disposiciones de aplicación común. Las medidas que las Instituciones están facultadas a adoptar son auténticas "leyes europeas", directamente aplicables a todos los E.m.

II.2.1.B.2. EL CONSEJO.

Representa los intereses de los Estados, pero actúa también como un órgano comunitario colegial. Ejerce la función ⁽¹³⁾ de órgano consultivo y según los Tratados de Roma tiene poder normativo y también la misión de coordinar las políticas económicas de los E.m.

El Consejo esta auxiliado por un "Comité de Representantes Permanentes" (COREPER) y por numerosos grupos de trabajo.

Toda propuesta o acto sometido a aprobación del Consejo es examinado por el Comité antes de ser presentado a nivel ministerial. Generalmente el Consejo se limita a ratificar acuerdos negociados en el seno del COREPER, cuyos miembros (representantes de los E.m. ante la Comunidad) actúan bajo instrucciones.

Está compuesto por miembros de los gobiernos de los Estados miembro (E.m). La presidencia del Consejo es ejercida sucesivamente por los E.m., en turnos de 6 meses.

Según el objeto del orden del día, son los ministros de Asuntos Exteriores (Consejo llamado de "Asuntos Generales") o los ministros técnicos (agricultura, transportes, sanidad,..) los que se reúnen en el Consejo.

Desde la cumbre de París de 1974, el Consejo se reúne tres veces al año a nivel de Jefes de Estado o Gobierno, denominándose entonces "Consejo Europeo"; éste es el órgano de impulsión política.

EL COMITE ECONOMICO Y SOCIAL (ECOSOC).

Es un comité consultivo del Consejo. En ciertas circunstancias está establecido que el ECOSOC sea consultado por el Consejo antes de que éste tome decisión alguna. El ECOSOC también puede exponer sus opiniones al Consejo (y a la Comisión) aunque éste no se le haya pedido específicamente.

Sus miembros son representantes de diversos grupos económicos y sociales ⁽¹⁴⁾, incluyendo trabajadores, asociaciones de consumidores que son designados por el Consejo para 4 años.

El ECOSOC está subdividido en comités, cada uno de ellos se ocupa de aspectos específicos del Tratado C.E.E. y examina las distintas propuestas de legislación Comunitaria. Cada uno de los grandes Estados miembros (Alemania, Francia, Italia y el Reino Unido) cuenta con 24 representantes en el ECOSOC.

GRUPO DE TRABAJO DE EXPERTOS.

Está constituido por representantes (normalmente dos o tres) de los E.m. que, por definición, poseen un grado de

pericia reconocido en sectores específicos. Generalmente son funcionarios públicos y, en el caso de los medicamentos, provienen de los diversos departamentos de Salud del Estado miembro.

El Consejo refiere a estos comités las propuestas para su evaluación. El resultado de su deliberación (pueden existir varias sobre una misma propuesta) es remitida al Consejo a través del COREPER. A las reuniones del Grupo de expertos, que se encuentran presididas por el representante de un E.m. (de nuevo se aplica una rotación de 6 meses entre los E.m), asiste el Comisario oficial responsable de la propuesta que se está considerando, quien promoverá el diálogo entre los E.m y la Comisión.

Durante las deliberaciones del Grupo de trabajo (que no se hacen públicas), el borrador de la propuesta puede cambiar significativamente. Tales modificaciones no se hacen públicas ya que se consideran confidenciales. Sin embargo, no es infrecuente que la Comisión publique el nuevo texto, incorporando las variaciones al texto propuesta, resultante de la deliberación del Grupo de trabajo (que no refleja necesariamente las opiniones de este Grupo) en el Diario Oficial. Esto ocurrió en el caso de las Directivas de "uso racional" (publicidad, información y etiquetaje, distribución al por mayor) en agosto de 1991. Entonces, el Consejo

sometió a debate ambas, las modificaciones que propuso el Grupo de trabajo de expertos y el texto publicado por la Comisión que incorporaba tales modificaciones.

II.2.1.B.3. EL PARLAMENTO EUROPEO.

Denominado así desde 1962 (esta denominación no se encuentra en ningún Tratado base, se adopta por costumbre) es el órgano de control político de la Comunidad, elegido por sufragio universal directo en virtud del acta de 14 de septiembre de 1976. Tras las adhesiones de España y Portugal está constituido por 518 escaños.

Se trata de un órgano esencialmente comunitario; en él no hay sesiones nacionales, sólo grupos políticos organizados a escala comunitaria.

El Parlamento controla a la Comisión (ésta responde sólo ante el Parlamento) velando por el mantenimiento de su papel como representante del interés comunitario, siempre dispuesto a llamarla al orden si considera que la Comisión se pliega a las exigencias de los Gobiernos en general o de alguno en particular. Además, interviene en el poder legislativo de la Comunidad.

El Parlamento celebra plenos semanales, con posibilidad de celebrar sesiones adicionales más cortas, especialmente para el presupuesto. Entre plenos mensuales hay dos semanas para reuniones de las comisiones parlamentarias.

El Parlamento tiene, por un lado, un poder presupuestario. Decide sobre el "gasto no obligatorio" (el que no es consecuencia necesaria de la reglamentación comunitaria) que son los gastos de funcionamiento de las instituciones y gastos operativos procedentes de los créditos a los Fondos comunitarios.

Por otro lado, ostenta un poder legislativo, de forma que las competencias legislativas de la Comunidad se reparten entre el Consejo y el Parlamento.

En lo que se refiere a este último poder, el Acta Unica Europea le confiere un poder de "dictamen conforme" (poder de codecisión sobre las adhesiones y sobre los acuerdos basados en el artículo 238 del T. CEE) y establece el "procedimiento de cooperación", aplicable a las decisiones por mayoría cualificada en lo que se refiere al mercado interior, a la política social, a la cohesión económica y a la investigación. Este procedimiento, salvando siempre

la función motriz de la Comisión, permite al Parlamento influir directamente en la decisión del Consejo, por más que la decisión final siga siendo de éste.

II.2.1.B.4. EL TRIBUNAL DE JUSTICIA.

En virtud de los Tratados de París y Roma, la Comunidad Europea se rige por un sistema institucional de nueva concepción, con un peculiar reparto de poderes entre sus cuatro instituciones fundamentales. Esto lo diferencia de cualquier otro sistema nacional o internacional anterior, dado el carácter comunitario de sus principios y su filosofía.

Sus fundadores sentaron al mismo tiempo las bases de una comunidad de derecho, con arreglo a un nuevo derecho, uniforme para todos los E.m., diferente del derecho nacional a la vez que superior a éste, directamente aplicable a todos los E.m. y vinculante en todas sus disposiciones.

Corresponde al Tribunal de Justicia, en su calidad de cuarta institución, el garantizar el carácter y naturaleza comunitarios de la ley común, así como su uniformidad para todos y en todo momento.

Está compuesto por 13 jueces y 6 abogados. Se reúne en sesiones plenarias y salas. La actividad del Tribunal comprende:

- a) efecto directo del derecho comunitario (eliminación de la aplicación del derecho nacional contrario al derecho comunitario directamente aplicable),
- b) primacía de la norma comunitaria (el ordenamiento jurídico comunitario forma parte integrante, con rango de prioridad, del ordenamiento jurídico aplicable en el territorio de cada E.m.),
- c) protección de los derechos fundamentales,
- d) libertad de intercambios,
- e) el régimen de competencia,
- f) el mercado común agrícola,
- g) igualdad de trato de los ciudadanos comunitarios.

II.2.1.C. ORDENAMIENTO JURIDICO PROPIO.

Emana de sus propias instituciones, con eficacia y alcance directo.

La Comunidad es un "Estado de derecho", siendo sus armas el derecho que crea a partir de los Tratados, ya que no

tiene poder directo de coerción, ni ejército ni policía. Cuenta, además, con una estructura administrativa limitada, por lo que debe basarse en gran parte en la de sus E.m.

Por tanto, su misión se vería amenazada si este único medio de aplicar los objetivos comunitarios perdiera su carácter obligatorio y uniforme en todos los E.m. De aquí la importancia vital para el ordenamiento jurídico comunitario de verse reconocer la primacía sobre los ordenamientos nacionales.

El ordenamiento jurídico comunitario, es esencialmente creador de derecho; es un orden que asegura un alto grado de desarrollo de las reglas normativas y de respeto de este derecho mediante una institución jurisdiccional.

Entre las fuentes del derecho comunitario cabe distinguir entre el derecho originario, formado por los Tratados como Constitución comunitaria y sus modificaciones, y el derecho derivado, que abarca un conjunto de actos adoptados por las instituciones con el fin de cumplir los objetivos del Tratado.

El adjetivo "derivado" indica la función de estos actos y su subordinación a los Tratados (subordinación de compe-

tencia de atribuciones y material a los Tratados), siendo éstos el marco y los límites del poder normativo de las instituciones.

Con la denominación de "Actos Típicos" se denomina en el derecho italiano a los actos de las instituciones cuyo alcance definen los Tratados más o menos claramente. Así en el artículo 189 del T. CEE consta la "definición legal" de estos actos, siendo tratados como "actos funcionales" (cumplimiento de los objetivos de las instituciones) frente a las disposiciones que tienen carácter interno y de organización.

Existen las siguientes categorías de actos (más adelante, en el apartado II.4.1., los comentaremos):

- a) Actos obligatorios (vinculantes): Reglamento, Directiva y Decisión;
- b) Actos no obligatorios: Dictamen, Recomendación.

II.2.1.D. METODO FUNCIONALISTA.

En la aplicación e interpretación de los Tratados para la construcción europea utiliza un método funcionalista (en función del objetivo perseguido), a través de la unifica-

ción progresiva de las economías europeas y de la política europea.

Así, el Tribunal de Justicia al tener que interpretar un tratado marco (al margen de las reglas técnicas enunciadas en el Tratado), que por definición deja un amplio poder normativo para su aplicación, ha ido poniendo en evidencia los principios fundamentales que son la base de la creación comunitaria. Estos principios sirven de trama a una numerosa jurisprudencia que afecta tanto a la libre circulación de mercancías y de personas como a la puesta en práctica de políticas comunes.

Se trata de los principios de igualdad, de libertad, de solidaridad y de unidad ⁽¹⁵⁾.

II.2.1.D.1. IGUALDAD.

Principio de igualdad o no discriminación, es la base de la realización de la Comunidad. Lo consagra una disposición fundamental (art. 7, T. CEE) y se refleja en los artículos sobre la libre circulación de personas y mercancías.

II.2.1.D.2. LIBERTAD.

En estrecha relación con el principio de igualdad, es esencial para una comunidad que se basa en la libre circulación de mercancías, personas, de servicios y de capitales. La realización del Mercado Común supone la eliminación de los obstáculos, sean de origen oficial o privado, a la libertad de circulación.

II.2.1.D.3. SOLIDARIDAD.

Este principio ha sido invocado por el Tribunal con respecto a la negativa deliberada de un E.m. de respetar sus obligaciones comunitarias, así como para apoyar la afirmación de la competencia exclusiva en materia de política comercial.

II.2.1.D.4. UNIDAD.

El principio de unidad, y en particular de unidad del mercado común, juega evidentemente un papel capital en el mecanismo de construcción de un mercado análogo a un mercado nacional. La jurisprudencia del Tribunal de Justicia en materia aduanera, en su conjunto, testimonia la importan-

cia del principio de unidad del mercado común en los razonamientos del Tribunal.

II.2.2. PROCESO ARMONIZADOR: PROCEDIMIENTOS Y APLICACION.

El artículo 100(A) (T. CEE), deja a elección de las instituciones las medidas relativas al acercamiento de las disposiciones legislativas reglamentarias y administrativas de los E.m. que tienen por objeto el establecimiento y el funcionamiento del mercado interior.

Según los casos, el Consejo podrá recurrir al reglamento o a una directiva, siendo ésta última el recurso elegido cuando la armonización implique en uno o varios Estados miembros una modificación de las disposiciones legislativas.

En el camino crítico, desde la elaboración de una propuesta hasta la adopción y entrada en vigor de una Directiva, se encuentran implicados unos participantes y procesos comunitarios.

En cuanto a los primeros, y concretamente en relación con los aspectos farmacéuticos, hay que resaltar la intervención de la Dirección General III (Política farmacéutica se encuentra dividida en grupos: A-F. Las iniciativas corres-

ponden al grupo "C") de la Comisión, comisiones parlamentarias específicas (la más relevante es la Comisión de Medio ambiente, Salud Pública y Protección del Consumidor) y el grupo de trabajo correspondiente de expertos que asesoren al Consejo.

En cuanto a los procedimientos de decisión, cabe distinguir el procedimiento estándar y el procedimiento de cooperación.

II.2.2.A. PROCEDIMIENTOS EN EL PROCESO ARMONIZADOR.

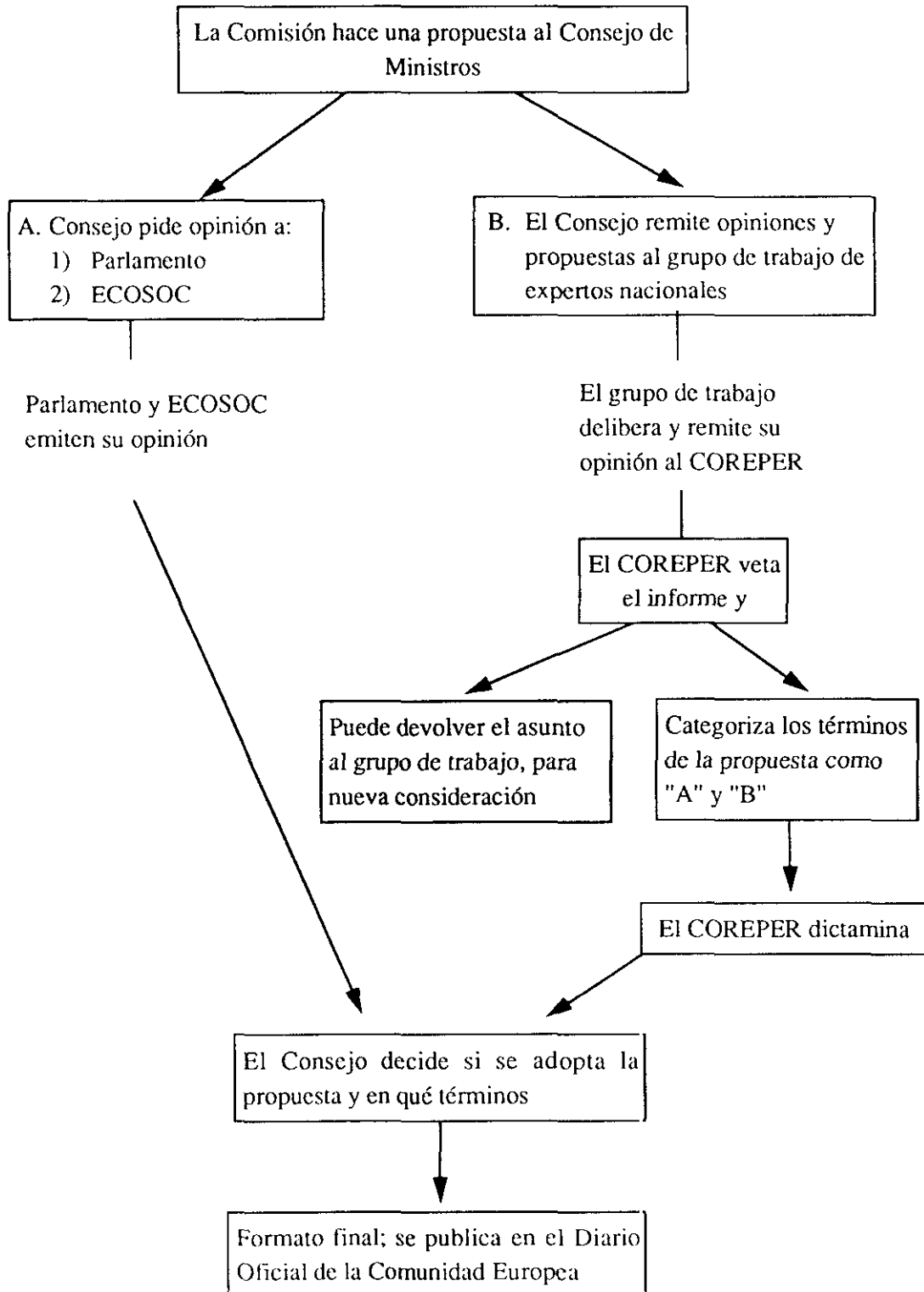
II.2.2.A.1. EL PROCEDIMIENTO ESTANDARD.

Hasta 1986 el camino seguido por una propuesta de la Comisión era el denominado "Procedimiento Estándar" también conocido como procedimiento "tradicional" o "consultivo".

Las etapas de este procedimiento se muestran en el cuadro No. 1.

La Comisión hace su propuesta al Consejo de Ministros. El Consejo antes de examinarla, pide la opinión del Parlamento y el ECOSOC. La propuesta original y las opiniones se remiten también en paralelo al grupo de trabajo de expertos nacionales del área concreta a que se refiere la pro-

PROCEDIMIENTO ESTANDARD



Cuadro N°. 1 (Cap.II)

puesta. El grupo de trabajo celebrará varias reuniones a las que asistirá un representante de la Comisión. El resultado de las deliberaciones del grupo de trabajo es remitido al Comité de Representantes Permanentes (COREPER).

El Comité considerará las opiniones y recomendaciones del grupo de trabajo y decide qué partes de la propuesta son remitidas al Consejo sin necesidad de ser debatidas en más detalle (término 'A') y qué aspectos de la propuesta requieren ser discutidos a nivel ministerial en el Consejo (término 'B'). En los casos en que el informe del grupo de trabajo de expertos revele que aún existen opiniones divergentes entre sus miembros o reservas en aspectos que representan una parte significativa de la propuesta, el COREPER puede devolver el informe al grupo de trabajo de expertos para nueva deliberación, con el propósito de alcanzar un mayor consenso. La propuesta es, entonces, remitida al Consejo donde se debate y se decide sobre su adopción final. La propuesta puede ser aceptada unánimemente o por mayoría cualificada, según las provisiones del Tratado que son de aplicación a la medida propuesta. Las abstenciones no impiden el alcanzar la unanimidad en la decisión. Si se requiere una mayoría cualificada, se necesitan 54 votos. La distribución de votos entre los E.m es la siguiente (art. 148, del T. CEE):

. Alemania, Italia, Francia y Reino Unido, 10 votos cada uno;

- . España, 8 votos;
- . Bélgica, Grecia, Holanda y Portugal, 5 votos cada uno;
- . Irlanda y Dinamarca, 3 votos cada uno;
- . Luxemburgo, 2 votos.

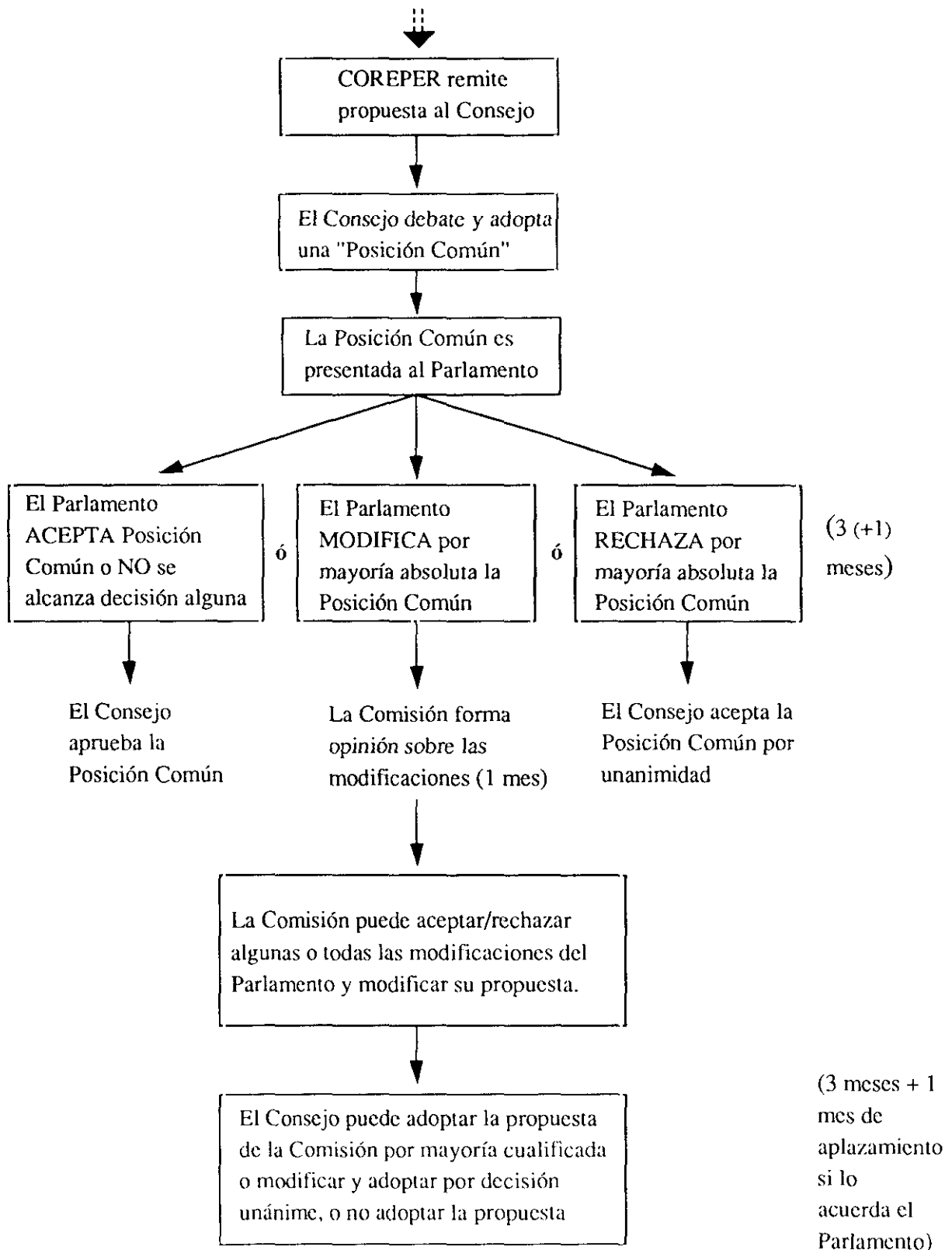
II.2.2.A.2. EL PROCEDIMIENTO DE COOPERACION.

El procedimiento de Cooperación fue introducido por el Acta Unica Europea en 1986 ⁽¹⁶⁾. Este procedimiento implica un papel relevante del Parlamento Europeo cuando se trata de Actos basados en determinados artículos ⁽¹⁷⁾ del Tratado C.E.E. El Acta Unica amplía la utilización del voto por mayoría cualificada ⁽¹⁸⁾ con el ánimo de facilitar la adopción de medidas necesarias para la consecución del mercado interior en el plazo de tiempo propuesto.

Si bien existía el voto por mayoría cualificada en el Tratado para casos específicos, la toma de decisiones por unanimidad, en la práctica, había crecido mucho y ocasionado grandes retrasos en la adopción de decisiones comunitarias por los periodos tan largos de espera.

El punto en el que el procedimiento de cooperación difiere del procedimiento estándar tiene lugar después de que el grupo de trabajo de expertos ha remitido su informe al COREPER. En el cuadro No. 2. se muestra el proceso a par-

PROCEDIMIENTO DE COOPERACION



Cuadro N°. 2 (Cap.II)

tir del punto en que el grupo de trabajo refiere su informe al COREPER.

Mediante el procedimiento de Cooperación, el Parlamento tiene una segunda oportunidad de influir en el ámbito y provisiones de la medida propuesta. Tras el informe del COREPER al Consejo, éste deberá establecer un debate y alcanzar una "Posición Común" que debe ser adoptada por mayoría cualificada. La "Posición Común" es, entonces, presentada al Parlamento, quien dispone de 3 meses para: a) aceptarla, b) decidir sobre su modificación, o c) rechazarla.

Si en el plazo de tiempo disponible no se toma ninguna decisión o no se acepta, el Consejo puede aprobar la "Posición Común" tal y como se había formulado por mayoría cualificada. Sin embargo, si el Parlamento decidiese modificar la Posición Común, cosa que sólo puede realizar por mayoría absoluta, se da a la Comisión la oportunidad de estudiar las modificaciones y decidir su incorporación en el borrador de la propuesta (para elaborar una propuesta revisada). El Consejo podrá, entonces, aceptar la propuesta modificada de la Comisión (por mayoría cualificada) o modificarla por decisión unánime. Puede también adoptar algunas de las modificaciones realizadas por el Parlamento que la Comisión puede haber rechazado.

II.2.2.A.3. EL EQUILIBRIO DE PODERES Y LAS PERSPECTIVAS DEL TRATADO DE LA UNION EUROPEA.

El sistema pretende asegurar el equilibrio entre el Consejo y la Comisión.

El Consejo no tiene potestad para determinar la composición de la Comisión, mientras que ésta puede contestar al Parlamento, quien tiene la posibilidad teórica (art. 144 del T. CEE) de cesar a la Comisión al completo mediante una moción de censura (este derecho no lo ha ejercido nunca). El Consejo tiene la palabra final del poder legislativo, pero su ámbito se limita al que cubran las propuestas que le haga la Comisión.

La puesta en marcha por la Comisión de una propuesta pone en funcionamiento un proceso por el cual los miembros del Consejo representan la opinión nacional, mientras que la Comisión persigue el interés Comunitario. Sin embargo, el sistema está diseñado para impedir que el Consejo encamine su acción a propuestas en beneficio de intereses nacionales. Sólo mediante voto unánime puede el Consejo modificar la propuesta de la Comisión; sin embargo, puede cambiar la base legal de la propuesta.

El Parlamento, a pesar del Acta Unica Europea, sigue manteniendo un gran papel consultivo, si bien ahora encuentra una forma de hacer visible su opinión. Puede retrasar la emisión de una opinión para presionar a la Comisión y obtener alguna concesión de ésta. Asimismo, el Parlamento recibe una explicación de la postura de la Comisión y del Consejo de Ministros sobre la Postura Común, según el artículo 7(2) del Acta Unica Europea. La Comisión debe tomar en consideración (lo que no quiere decir adoptar) las modificaciones realizadas por el Parlamento. Los miembros del Parlamento pueden formular preguntas a la Comisión como medio de presión hacia ésta. Por el contrario el ECOSOC tiene una influencia mínima en el curso del procedimiento actual.

PESPECTIVAS DEL TRATADO DE LA UNION EUROPEA: EL PROCEDIMIENTO DE CODECISION.

El Tratado de Maastricht refuerza netamente las competencias del Parlamento Europeo: por una parte, el Parlamento ve aumentar sus posibilidades de controlar a la Comisión de las Comunidades Europeas; por otra, su participación en el procedimiento legislativo se identifica gracias a la ampliación del procedimiento de cooperación (artículo 189 C) a nuevos ámbitos y a la introducción de un nuevo procedimiento, llamado de "codecisión" o de "conciliación", en

el que el Parlamento Europeo tiene un auténtico poder de veto (artículo 189 B).

. Se refuerzan las competencias de control del Parlamento Europeo sobre la Comisión: en adelante, los miembros de la Comisión ya no serán sencillamente designados por los Gobiernos, sino también "reconocidos" por votación del Parlamento Europeo (apartado 2 del artículo 158). Además, el Parlamento Europeo podrá "invitar" en el futuro a la Comisión de las Comunidades Europeas a que presente nuevas propuestas de legislación comunitaria (artículo 138 B). Así, el Parlamento tendrá no sólo un derecho indirecto de iniciativa legislativa, sino que también aumentan sus posibilidades de ejercer presiones políticas sobre los miembros de la Comisión. En la actualidad, el monopolio para poder elaborar propuestas legislativas lo tiene la Comisión.

. El procedimiento de cooperación se amplía a dos ámbitos nuevos: El procedimiento de cooperación, con dos lecturas en el Parlamento Europeo y mayoría cualificada en el Consejo de Ministros (un mínimo de 54 votos), se aplica actualmente sobre todo a las cuestiones relativas al mercado interior. En adelante, este procedimiento se ampliará a la política de transportes (artículo 75), a las ayudas públicas (artículo 94), a las disposiciones de ejecución relativas al Fondo Social y al Fondo Regional (artículos 125 y

130 E), a la formación profesional (apartado 4 del artículo 127), a las acciones "medioambientales" (artículo 130 S), a la política en relación con los países en vías de desarrollo (artículo 130 W) y a la política social y al mercado de trabajo (protocolo al Tratado de Maastricht).

. El procedimiento de "codecisión" o "conciliación": El elemento auténticamente nuevo del Tratado de Maastricht es la instauración de un nuevo procedimiento de decisión, que se podría denominar procedimiento de "codecisión", el cual otorga al Parlamento un derecho de veto real en ciertos temas relativos a la cooperación. La denominación oficial de este nuevo procedimiento de decisión no se ha fijado todavía. Algunos han propuesto la fórmula "procedimiento de participación" o "procedimiento de decisión común". Este "procedimiento de codecisión" es un tanto complicado: en esencia, significa que en varios ámbitos la nueva legislación comunitaria será adoptada a la vez por el Consejo de Ministros, por mayoría cualificada, y por el Parlamento Europeo (por un mínimo de 260 diputados sobre 518) (cf. artículo 189 B).

Si el Consejo de Ministros y el Parlamento no alcanzan un acuerdo sobre una determinada propuesta legislativa, el asunto se remite a un Comité de Conciliación cuyo cometido es encontrar un acuerdo entre el Consejo y el Parlamento. Este procedimiento es, como ya hemos señalado, relativa-

mente complejo, puesto que en ciertos casos pueden darse hasta cuatro lecturas en el Parlamento Europeo. No obstante, el artículo 189 B fija ciertos plazos con objeto de impedir que el procedimiento se prolongue indefinidamente.

El nuevo procedimiento de "codecisión", acompañado de un auténtico derecho de veto del Parlamento Europeo, englobará en particular los ámbitos de cooperación siguientes: libre circulación de trabajadores y servicios (artículos 49, 54 y 57), armonización legislativa y reglamentaria en el mercado interior (apartado 1 del artículo 100 A), educación (apartado 4 del artículo 126), cultura (apartado 5 del artículo 128), salud pública (apartado 4 del artículo 129), protección de los consumidores (apartado 2 del artículo 129 A), programas-marco de investigación y de tecnología (artículo 130 I) y programas de acción de carácter general en el ámbito del medio ambiente (apartado 3 del artículo 130 S).

II.2.2.B. APLICABILIDAD.

En virtud del artículo 189 del Tratado CEE, la aplicación, en cuanto a la forma y los medios, de las directivas comunitarias se confía a los E.m., si bien, debe conseguirse el resultado expresado en aquellas.

La adopción por los E.m. podrá requerir la publicación de normas jurídicas del más alto rango o simplemente disposiciones administrativas, según el contenido de la directiva. Muchas veces no es posible cumplir los requerimientos de una directiva sin introducir cambios en la legislación nacional.

Las directivas ahora incluyen el siguiente texto que presupone una publicación oficial por parte del E.m.: "cuando los Estados miembros adopten dichas disposiciones, éstas contendrán una referencia a la presente directiva o irán acompañadas de tal referencia en el momento de su aplicación oficial. Los Estados miembros adoptarán las modalidades de dicha referencia".

Así, cuando un Estado miembro esté operando ya según el sistema propuesto en la directiva, notificará a la Comisión que estima no tener que adoptar ninguna medida para dar cumplimiento al propósito expresado en tal disposición comunitaria.

Por otra parte, la no adopción de la directiva está sujeto a acciones punitivas bajo el amparo de los artículos 169 y 170 del T. CEE.

El primer caso se trata de una acción motivada por la Comisión cuando ésta estima que el E.m. no ha completado el

proceso de adaptación de la directiva en el plazo concedido para ello. La Comisión emite un dictamen motivado al respecto, después de haber ofrecido al Estado la posibilidad de presentar sus observaciones. Si el Estado del que se trate no se atiene a este dictamen en el plazo concedido por la Comisión, ésta podrá recurrir al Tribunal de Justicia.

El segundo caso la acción es motivada por otro Estado miembro ante la Comisión cuando aquel estimare que otro E.m. ha incumplido sus obligaciones.

II. 3. LAS BARRERAS TECNICO-SANITARIAS EN LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.

Así como la F.D.A. ha desarrollado en Estados Unidos una función históricamente encomiable en la política de medicamentos, así también la Comunidad Europea la está desarrollando en el viejo continente.

El balance de la influencia de la Comunidad Europea, en función del objetivo de la construcción de un mercado único, es tanto en materia de Ensayos Clínicos, como en otros ámbitos del medicamento estrictamente económicos (intervención de precios, financiación pública,..) muy positivo.

Para entender la importancia de los aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad Europea es imprescindible considerar dos aspectos: la "Política Comunitaria de Medicamentos" y las barreras para la construcción del mercado único europeo de los medicamentos.

II.3.1. POLITICA COMUNITARIA DE MEDICAMENTOS.

La unidad europea tiene gran importancia en el contexto europeo y mundial del medicamento. Además, los acontecimientos se suceden con gran rapidez.

Desde el punto de vista institucional, la Comunidad Europea nació en los años cincuenta y ha ido evolucionando hacia un mercado común que empieza a tener rasgos propios de una auténtica comunidad económica con algunos trazos de unidad política, especialmente en lo que se refiere a las relaciones exteriores. Los tratados constitutivos de las Comunidades Europeas han transferido algunas competencias, que antes eran nacionales, a las instituciones comunitarias que forman ya un entramado muy complejo: el Consejo de Ministros, el Parlamento Europeo, el Tribunal de Justicia y el Ejecutivo de la Comunidad, la Comisión.

El último desarrollo institucional trascendente ha sido la firma, el 17 de febrero de 1986, del Acta Unica Europea que ha entrado en vigor el primero de julio de 1987. Reforma los Tratados y da un nuevo impulso a las instituciones comunitarias. También contiene preceptos diversos acerca de la construcción de la Europa sin fronteras, artículos sobre el Sistema Monetario Europeo, previsiones sobre investigación y desarrollo científico, y finalmente, algunos elementos para la integración de la política exterior ⁽¹⁹⁾.

Del Acta Unica Europea nos interesa, especialmente, la unidad del mercado europeo prevista para principios de 1993, pues afecta directamente a los medicamentos y a la Industria farmacéutica. En el calendario de trabajo previsto para su puesta en marcha están expresamente mencionados los medicamentos y las normas que a ellos se refieren, que han de promulgarse antes de la fecha indicada. El Acta incluye la investigación y desarrollo como competencia comunitaria, de modo que el impulso en materia de desarrollo tecnológico ha pasado a manos de Bruselas. En cuestiones sociales como las temáticas de salud, el Acta ha progresado poco, lo que está dando lugar a una fuerte discusión sobre el equilibrio a guardar entre los progresos comunitarios económicos y sociales.

Desde la perspectiva farmacéutica existen otros datos básicos de la Comunidad que son de interés ⁽²⁰⁾. Está integrada por doce países que constituyen el mercado más grande del mundo con 322 millones de habitantes. El mercado farmacéutico europeo es un cuarto del mundial, con unos 25 millones de "ecus" (unidad de moneda europea). También realiza más de la mitad de las exportaciones mundiales, con una balanza total comercial positiva de 35 millones de ecus. La Industria farmacéutica europea emplea a cuatrocientas mil personas.

La cuota de mercado de las empresas europeas en el mundo está cayendo en relación con las empresas americanas y japonesas. También se ha estimado que está descendiendo el número de moléculas en investigación y desarrollo de origen europeo, el 40% frente a un 65% hace 10 años (datos de la Comisión Europea, 1988 ⁽²⁰⁾).

Sobre las bases de estas consideraciones, la filosofía que prevalece en Bruselas es la de recuperar la competitividad frente a los otros grandes proveedores mundiales de los mercados farmacéuticos.

Los objetivos que se han marcado las Comunidades Europeas en relación con los medicamentos son varios y muy importantes. En primer lugar el objetivo de la salud; luego los

objetivos estrictamente comerciales derivados de la construcción de un mercado común; la producción industrial y, finalmente, la investigación y desarrollo tecnológico.

Sin embargo, la actuación comunitaria en materia de medicamentos no deriva de una competencia en materia de salud, sino que se han impulsado por razones comerciales conexas con la construcción del mercado europeo. Esto es, el Registro de especialidades farmacéuticas (E.F.), como barrera técnica al comercio, donde ocurre que en la prosecución de un mercado unitario se superponen las cuestiones de salud y los problemas comerciales.

Las Comunidades también han actuado en ámbitos estrictamente económicos, en función del objetivo de la construcción del mercado único. La intervención de los precios y la financiación pública han sido sometidos recientemente a reglas uniformes.

II.3.1.1. ANTECEDENTES.

El sentido de la Política Comunitaria de Medicamentos está en la línea manifestada por la O.M.S. ⁽²¹⁾, siendo la finalidad última el establecer políticas nacionales de medicamentos, claramente formuladas, para lograr que todos los ciudadanos tengan acceso a los medicamentos más eficaces y

seguros y de reconocida calidad a un coste razonable. Este objetivo sólo puede alcanzarse mediante la mejora y cooperación de los diferentes sectores y elementos implicados: relación de los medicamentos con la Industria Farmacéutica y de ésta con el Estado.

Todos los Estados han asumido la obligación de garantizar el derecho a la salud, en cuanto a que es un derecho fundamental de los ciudadanos derivado de su derecho inviolable a la vida, adoptando las medidas que han considerado adecuadas para las circunstancias particulares de su propio país. El conjunto de estas medidas es lo que se puede denominar políticas nacionales de medicamentos.

De hecho, de las funciones clásicas del Estado decimonónico, guardián de la salud colectiva, deriva la constante histórica de la intervención estatal en la ordenación farmacéutica. El auge del Estado del Bienestar ⁽²²⁾, y su preocupación por la salud individual, entra en el conflicto de la necesidad social del medicamento y la marginación de amplias capas de la población. Se produce una ampliación de responsabilidades del sector público en materia de medicamentos que según Rodríguez Cabrero ⁽²²⁾ se puede ver como una "expresión de la coexistencia de la lógica de la producción industrial en la búsqueda del beneficio y de la lógica de la necesidad humana"

Durante casi treinta años, desde los cincuenta a los ochenta, las discusiones sobre medicamentos se centran en dos escenarios fundamentales. El socio-económico, relacionado con la Industria farmacéutica y su papel en la revolución científico-técnica, y el técnico sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos y la naturaleza del ente que ha de controlarlos.

Estos enfoques llevan a que la relación del Estado con la Industria farmacéutica adquiera una extraordinaria importancia a lo largo de los años ochenta. Esta relación se manifiesta básicamente por dos vías. La primera, en que el Estado se responsabiliza de la financiación y gestión del suministro de medicamentos y de ciertos servicios farmacéuticos (Prestación sanitaria). En segundo lugar, las reglamentaciones dirigidas al control de esta rama productiva y que se refieren fundamentalmente a los problemas de seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos.

En los últimos diez años se han empezado a realizar investigaciones combinando la evaluación clínica con la evaluación económica del medicamento sobre una base empírica firme y con técnicas cuantitativas sólidas. Este es el sentido de la Política Nacional de Medicamentos, elaborada fundamentalmente por la O.M.S. ⁽²¹⁾ y que supone un punto de

partida básico para entender la importancia de los aspectos legislativos de la Investigación Clínica dentro de la política comunitaria de los medicamentos.

II.3.2. BARRERAS PARA EL MERCADO UNICO DE MEDICAMENTOS: LA POLITICA COMUNITARIA DE AUTORIZACION Y EVALUACION.

Ya hemos mencionado antes que la Unidad Europea ha sido un factor decisivo para el sector farmacéutico europeo y mundial. Así, son varios los objetivos que las Comunidades Europeas se han marcado en relación con los medicamentos.

La salud figura como objetivo principal, junto con otros de carácter estrictamente comerciales derivados de la construcción del mercado común, la producción industrial y finalmente la investigación y desarrollo tecnológico.

En cualquier caso observamos que la salud y la asistencia sanitaria no estaban originariamente incluidos, ni lo están todavía formalmente en los trabajos europeos, de forma que la administración de la asistencia sanitaria y la promoción de la salud no son, como tales, competencia comunitaria, sino competencia de los países miembros. Sin embargo, los Tratados europeos reconocen que las cuestiones de salud y asistencia sanitaria pueden ser causa de una excepción para la aplicación de la legislación comunitaria

(El artículo 36 ⁽²³⁾ faculta a los Estados para que por motivos de salud pública no apliquen las normas comunitarias). El Acta Unica no ha modificado esta situación; aunque habla de la Europa social y de los ciudadanos no profundiza en estos aspectos.

Por consiguiente, las actuaciones comunitarias en relación con los medicamentos se han impulsado por razones comerciales conexas con la construcción del mercado europeo.

Sin embargo, la distinción no es tan importante si tenemos en cuenta que, el obstáculo para la construcción de un mercado común de medicamentos en Europa o en América no son los aranceles ni las barreras cuantitativas, es una barrera técnica al comercio: el conjunto de normas, procedimientos y prácticas de evaluación y autorización de comercialización (A.C.) de los medicamentos, esto es, el Registro de Especialidades Farmacéuticas.

Como el Registro es un instrumento primordialmente sanitario, ocurre que en la prosecución de un mercado unitario se superponen las cuestiones de salud y los problemas comerciales. En la práctica esa prosecución se identifica con la Política Comunitaria de autorización y evaluación. Bajo ésta se promulgan normas técnico-sanitarias uniformes para el registro.

II.3.2.1. LINEAS GENERALES.

El marco jurídico establecido por la Política Comunitaria de autorización y evaluación está constituido por normas estables y uniformes para los estados miembros (E.m.).

A medida que se ha ido elaborando un cuerpo de legislación comunitaria en materia de medicamentos, se ha ido progresando en el nivel de armonización. De esta forma bajo el marco de las directivas, las autoridades nacionales responsables de las autorizaciones de comercialización han visto facilitado el procedimiento de mutuo reconocimiento. Se han promulgado directivas comunitarias para la consecución de este fin (D 75/319/CEE y D 87/22/CEE) mediante el establecimiento del procedimiento de registro multi-estado del C.E.F. (Comité de Especialidades Farmacéuticas) y el procedimiento de concentración para medicamentos de alta tecnología.

En este campo, se establece hace más de 25 años la primera Directiva comunitaria que determinará la información analítica, farmacológica, toxicológica y clínica básica que se requiere para las solicitudes de A.C. comunitarias.

Las bases del sistema comunitario de autorización de comercialización, queda establecido por las directivas, 65/-

65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE ó "Segunda Directiva". Se precisa que el fármaco sea de buena calidad, no peligroso y posea valor terapéutico. Para tal propósito se establece el expediente (o "dossier") que debe acompañar a la solicitud de A.C., en el artículo 4. 8, (modificado por D 87/-21/CEE) de la primera Directiva.

Los datos referentes a la documentación química, farmacéutica, farmaco-toxicológica y clínica del expediente de registro se establecen siguiendo la línea dictada por la D 65/65. El detalle de la información requerida se establece posteriormente por la D 75/318 (Anexo). Los aspectos relativos a las especificaciones farmacéuticas, biodisponibilidad y toxicología son objeto de actualización por las directivas 83/570/CEE y 87/19/CEE (ej. en 1983 se introduce la prueba de mutagenicidad).

Asimismo, la D 75/319 o "segunda directiva", establece en su artículo 1 que la documentación farmacéutica, farmaco-toxicológica y clínica debe incluir un Informe de Experto sobre cada uno de estos tres capítulos básicos del registro, constituyendo así el primer intento de implantación del reconocimiento mutuo de A.C. ("Procedimiento C.E.F. ó C.P.M.P."). Éste fue sustituido por el "Procedimiento de Registro Multiestado", regulado en la Directiva 83/570/-CEE, que entró en vigor en 1985. Después de los cambios introducidos en 1983, como admisibilidad de alegaciones

del solicitante (por escrito u oral) ante el C.P.M.P., la Comisión ha reconocido la mayor aceptación del procedimiento ⁽²⁴⁾.

Los productos comprendidos en el ámbito de aplicación de la D 65/65 eran las especialidades farmacéuticas (E.F.) ("todo medicamento previamente elaborado, comercializado bajo una denominación especial y un determinado acondicionamiento", artículo 1.1).

Bajo el objetivo global de la Política Comunitaria consistente en abarcar existentes y nuevos medicamentos, se lanza el denominado "Paquete de ampliación". Las Directivas de éste (D 89/342/CEE, 89/343/CEE y 89/381/CEE) hacen extensibles las provisiones de la primera (65/65) y segunda (75/319) a los productos originariamente excluidos (artículo 34, D 75/319/CEE) de las especificaciones establecidas para las especialidades farmacéuticas. Consecuentemente, el procedimiento Multiestado es aplicable a medicamentos inmunológicos (vacunas, sueros, toxinas y alergenicos), productos derivados de la sangre o plasma humano y radiofármacos.

En el año 87, se produce una modificación de la D 65/65 (por la D 87/21/CEE) y se establece el procedimiento de Concentración (D 87/22/CEE). La primera establece un periodo adicional de protección (6 años) sobre los datos

utilizados por una compañía en el dossier de registro de un nuevo fármaco. La segunda, nace con el ánimo de impulsar la evaluación conjunta por los E.m de las solicitudes de registro de medicamentos de alta tecnología. El procedimiento de Concentración entra en vigor el 1 de julio de 1987, pudiéndose acoger a él, opcionalmente, aquellos medicamentos que contengan un nuevo principio activo de relevante interés terapéutico.

Más recientemente, la Comisión ha publicado la directiva 91/507/CEE (D.O. No. 270/32). Ésta reafirma la importancia de los datos clínicos en la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento. Modifica a la D 75/318, destacando la introducción, en la parte referente a la documentación clínica (Parte Cuarta) del dossier, de la observancia de la normativa Buena Práctica Clínica para aceptar la validez de los resultados de los ensayos clínicos presentados.

Destaca, asimismo, la labor que el C.E.F. ha realizado en este proceso de armonización legislativa comunitario.

El C.E.F., compuesto por representantes de la Comisión y de los E.m., ha ido recopilando todas aquellas medidas necesarias para propiciar la eliminación de obstáculos a la libre circulación de E.F., a través de las directrices que ha ido elaborando sobre la realización de investigaciones

y pruebas de E.F. relativas a la seguridad, calidad y eficacia desde su creación en 1977 (según artículo 15, D 75/-319/CEE).

Se trata de directrices que no constituyen un instrumento jurídico formal y que, por tanto, no obligan legalmente. Sin embargo, en el caso de que un solicitante decida no seguir una de estas directrices, éste debe explicar y justificar dicha decisión en los informes periciales que presente la compañía en apoyo de la solicitud.

Se pretende, por una parte, mantener la flexibilidad práctica de las directivas comunitarias durante todo el proceso de armonización, asesorando sobre la manera en que los E.m. deben interpretar y aplicar los requisitos especificados para aportar la demostración de la calidad, seguridad y eficacia requerida. Por otra, el garantizar que las directrices reflejen la situación del momento y estén disponibles lo antes posible, evitando así los trámites propios de las Recomendaciones del Consejo.

Un compendio del asesoramiento que en forma de orientaciones detalladas ha preparado el C.E.F. para los fabricantes se puede encontrar en el Volumen II, página 39 y en el Volumen II, Addendum de 1990, "Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea", Comisión de las Comunidades Europeas).

Centrándonos en las directrices clínicas, destacamos a continuación dos grandes grupos:

a) De carácter general:

a.1.- Recomendaciones para la realización de Ensayos Clínicos de medicamentos en la Comunidad Europea. (III/417/87-EN Rev -C.E.E./C.P.M.P).

a.2.- Buena Práctica Clínica en los Ensayos de Medicamentos en la Comunidad Europea. (III/3976/88-EN; 21 de Agosto 1990). En estrecha relación con la aplicabilidad práctica de los dispuesto en la Tercera Parte (Ensayos Clínicos) de la D 75/318/CEE.

a.3.- Exigencias en materia de Ensayos Clínicos de medicamentos para su empleo a largo plazo (incluido en la recomendación 87/176/CEE).

a.4.- Examen clínico de formulaciones de acción prolongada con referencia especial a las formas de liberación prolongada (Julio de 1990).

a.5.- Categorización de medicamentos para su utilización en el embarazo; borrador sexto, Marzo 1991 (III/3862/89-EN).

b) De carácter específico y por grupo terapéutico:

- b.1.- Investigación clínica de medicamentos en niños (Septiembre 1988).
- b.2.- Investigación clínica de medicamentos en ancianos (Septiembre de 1988).
- b.3.- Estudios farmacocinéticos en el hombre (Febrero 1987).
- b.4.- Estudio de las biodisponibilidad (Febrero de 1987).
Ha sido sustituida por, Estudio de la biodisponibilidad y bioequivalencia (III/54/89-EN Final).
- b.5.-Asociaciones fijas de medicamentos (Octubre de 1983).
- b.6.- Examen clínico de los contraceptivos orales (Febrero 1987).
- b.7.- Estudio clínico de los medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades arteriales periféricas crónicas (Febrero 1987).
- b.8.- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de enfermedades crónicas (febrero 1987).
- b.9.- Productos antiepilépticos/anti-convulsivantes (Febrero 1987). Ha sido sustituida por, Medicamentos para el tratamiento de alteraciones epilépticas (revisión, Diciembre 1989).
- b.10.- Corticosteroides de uso dermatológico (Febrero 1987).
- b.11.- Medicamentos antianginosos (Febrero de 1987).
- b.12.- Medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (Noviembre de 1988).
- b.13.- Medicamentos antiarrítmicos (Noviembre de 1988).

b.14.- Medicamentos antidepresivos (Septiembre de 1988).

b.15. Evaluación de medicamentos anticancerosos en el hombre (Julio, 1990).

b.16. Estudio clínico de fármacos hipnóticos (III/3855/89-EN final).

II. 4. LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO: LA DOCUMENTACION CLINICA.

II.4.1. MARCO JURIDICO DE LA COMUNIDAD EUROPEA EN MATERIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.

Como ya hemos mencionado en el apartado anterior, la Política Comunitaria de medicamentos pretende que los enfermos dispongan de medicamentos con niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia, a un coste razonable, encontrando su expresión formal en la legislación comunitaria de carácter técnico-sanitario que rige la comercialización de éstos en el mercado común de medicamentos.

Estos criterios, su interpretación y evolución, han sido progresivamente armonizados en Europa (como se define en los artículos 1.1. y 1.2. de la D 65/65/CEE), de forma que en lo posible y contando con la limitación de la distinta práctica médica existente en los E.m., así como de las re-

gulaciones del sector farmacéutico en cada país, la autorización de comercialización según las exigencias europeas, obligue a todos los E.m.

Las normas sobre E.F. de uso humano se han armonizado, en gran parte, entre los Estados miembros (E.m.) de la Comunidad Europea, gracias a la legislación comunitaria promulgada con la finalidad de armonizar los criterios de calidad, seguridad y eficacia de las E.F. de uso humano. Tal legislación comprende Reglamentos, Directivas, Decisiones, Recomendaciones y Dictámenes emitidos por el Consejo o la Comisión.

Las RECOMENDACIONES y los DICTAMENES (no obligatorios), el primero es un instrumento de acción indirecta para armonizar las legislaciones, que difiere de la directiva únicamente por la ausencia del carácter de obligatoriedad. El segundo se trata de la expresión de una opinión sobre una cuestión dada.

La DECISION es un acto que vincula al destinatario, E.m. o particular, al que se notifica. Se trata de un acto individual, de forma que la diferencia con el Reglamento radica en el alcance general de éste.

El REGLAMENTO es el acto más completo y eficaz de la gama de instrumentos de que disponen las instituciones. Se ca-

racteriza por su alcance general, su obligatoriedad en todos sus elementos y el ser directamente aplicable en todo E.m. Esta aplicabilidad directa significa que sin interposición del poder normativo nacional, tiene vigencia automática en la Comunidad, y como tal, es apto para conferir derechos e imponer obligaciones a los E.m., a sus órganos y particulares, tal y como lo hace la ley nacional.

La DIRECTIVA vincula a todo E.m. destinatario en lo referente al resultado a alcanzar, dejando a las instancias nacionales la facultad de escoger la forma y los medios. Se caracteriza por ser un instrumento de acción indirecta (entra en vigor con su publicación en la lengua del E.m. destinatario), el control de su aplicación recae sobre la Comisión y, finalmente y más importante característica, es el medio de acción exclusivo de las instituciones en materia de armonización de legislaciones.

A continuación veremos los distintos aspectos del marco jurídico comunitario en que se desarrolla la Política Comunitaria de medicamentos.

II.4.1.A. REGULACION DE LA EVALUACION Y AUTORIZACION.

En cuanto a la evaluación y autorización de comercialización, las Comunidades han actuado en dos direcciones. En

primer lugar, en el plano normativo por la vía de la armonización y, en segundo lugar, unificando las propias decisiones concretas.

El primer tipo de trabajo es el más avanzado. Desde 1965 las Comunidades han dado normas que regulen el Registro en los distintos países. Se utiliza un instrumento normativo, la Directiva ⁽²⁵⁾, mencionado anteriormente. La primera Directiva referente a productos farmacéuticos se definió hace más de 25 años, en 1965: 65/65/CEE. A ésta siguieron tres Directivas/Decisiones más en 1975: 75/318/ CEE, 75/-319/CEE y 75/320/CEE. Estas directivas y sus modificaciones, han sentado los criterios y principios fundamentales de la evaluación pública de los medicamentos, empezando por el principio de la autorización previa, vigente en todos nuestros países, y pasando por la definición muy clara de los criterios de seguridad, eficacia, calidad e información responsable.

También se han regulado, en forma detallada y exigente, los estudios que deben componer los expedientes de autorización: estudios fisicoquímicos, biológicos, microbiológicos, toxicológicos, farmacológicos y clínicos. Además de su regulación propiamente dicha en las directivas, también se han formulado Recomendaciones muy detalladas para que sean observadas por los países miembros. Igualmente, se han dictado normas de procedimiento que son muy importan-

tes tanto desde el punto de vista de los intereses públicos, como del interés de los solicitantes. Así, por ejemplo, cualquier procedimiento de evaluación del medicamento para conseguir la autorización tiene un plazo máximo de 120 días, para todos los países miembros.

Por tanto, los criterios de evaluación, los estudios técnicos que apoyan una solicitud y el propio procedimiento están sujetos a una legislación comunitaria de amplio alcance, técnicamente muy solvente y fruto de un trabajo muy dilatado. Tampoco hemos de olvidar que el procedimiento comunitario garantiza la audiencia de los sectores interesados, a través del Consejo Económico y Social, del Consejo de los Consumidores y del Parlamento Europeo (comentado anteriormente en el apartado II.3.).

Las Comunidades Europeas también han dado pasos hacia la unificación de las decisiones concretas.

Alcanzar una solución suprarregional integrada puede ocurrir por dos métodos polares: o bien podemos pensar en la constitución de un órgano suprarregional, de una Oficina Europea del Medicamento, que sustituya a las oficinas nacionales, o bien puede sentarse el principio del reconocimiento mutuo, de manera que la decisión adoptada por un país sea reconocida y aceptada por los otros países miembros. Hasta ahora, no ha habido una solución definitiva a

esta compleja cuestión, de manera que hoy las autoridades nacionales siguen teniendo la competencia definitiva para la autorización sanitaria de comercialización de los productos en su país. Sin embargo, hay que decir que esto es cada vez menos así, ya que se han puesto en marcha procedimientos comunitarios híbridos entre esas dos opciones polares.

Tutelado por el C.E.F., se estableció un procedimiento mediante el que se permitía un rápido reconocimiento mutuo parcial de la A.C. concedida por un E.m., en cinco más como mínimo. Este sistema inicial apenas fue utilizado. Solo se tramitaron 41 solicitudes en el transcurso de 8 años (1978 -1986) en que estuvo en vigor (cuadro No. 3, tabla I ⁽²⁶⁾).

Una versión revisada del procedimiento multiestado entró en vigor en 1986. Desde la adopción de este procedimiento se han realizado numerosas modificaciones (D 83/570/CEE y D 91/570/CEE, modificando a D 75/319/CEE). En particular, el número mínimo de E.m. a quien se debe dirigir una solicitud de registro se ha reducido de cinco a tan sólo dos. Cualquier objeción de un E.m. es dirigida al C.E.F. para su dictamen. Bajo las modificaciones de 1983 se incluyó la posibilidad de representación de los solicitantes ante el C.E.F. Hasta finales de 1990 el procedimiento multiestado

RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO DE REGISTRO COMUNITARIO

TABLA I: Resultados del Procedimiento Comunitario (CPMP 75/319/CEE, 1978-1986)

	<u>Total</u>	<u>En %</u>
Expedientes	41	100
Opiniones	41	100
Favorables	28	68
Desfavorables	13	32
Decisiones nacionales subsiguientes:		
AC	175	69
Rechazos	63	25
Pendientes	15	6
Total	253	100

TABLA II: Resultados del Procedimiento Comunitario (Multiestado 83/570/CEE
1986-Septiembre 1990)

	<u>Total</u>	<u>En %</u>
Expedientes	130	100
Opiniones	89	100
Favorables	81	91
Desfavorables ó divididos	9	9
Decisiones nacionales subsiguientes:		
AC	241	66
Rechazos	36	10
Pendientes	86	24
Total	363	100

ha demostrado ser más aceptado, procesando un total de 130 solicitudes en un periodo de 4 años (cuadro No. 3, tabla II ⁽²⁶⁾).

Sin embargo, la experiencia hasta la fecha no ha sido coherente con el espíritu de reconocimiento mutuo ya que se han formulado objeciones a cada solicitud y por tanto todas han tenido que ser sometidas al dictamen del C.E.F. Pero no cabe duda de que hay una interacción muy estrecha de todas las autoridades sanitarias de los países miembros en la discusión de los expedientes. El procedimiento multi-estado se ha convertido en instrumento de prestigio, y con cierta prioridad, en la esfera nacional sobre los expedientes del país. La Comisión ha recogido esta experiencia y la ha tenido en cuenta a la hora de formular propuestas para el sistema futuro de registro de medicamentos.

Además del procedimiento multiestado existe otro procedimiento comunitario que no sigue el principio del reconocimiento mutuo, sino el de la unificación o centralización de decisiones, reservado para los medicamentos de biotecnología o de alta tecnología. Su característica es que interviene el C.E.F. desde el primer momento formulando el dictamen antes de que las autoridades nacionales intervengan. Se espera que esta opinión pese mucho en la decisión nacional.

En el procedimiento comunitario entra en juego un mecanismo de protección para el primer solicitante. La base legal de este procedimiento se encuentra en la directiva 87/22/-CEE (modificando a D 65/65/CEE), que establece una protección para los productos innovadores. En virtud de ésta, la información presentada en apoyo de la solicitud para la A.C. por una compañía innovadora no puede ser reutilizada en la documentación de una segunda solicitud promovida por otra compañía durante un plazo de 6 a 10 años, a contar desde la fecha en que se obtiene la primera A.C. en la Comunidad Europea.

II.4.1.B. FABRICACION Y CONTROL DE CALIDAD.

En lo relativo a la fabricación de medicamentos, se ha trabajado igualmente en los dos frentes: armonización legislativa y unificación de decisiones. En el primer aspecto hay que destacar el principio de la autorización previa para el establecimiento de industrias farmacéuticas y el requisito de un director técnico responsable. Está en tramitación la adhesión de las Comunidades Europeas a la Farmacopea europea, que no es realizada por Bruselas, sino por el Consejo de Europa, en la cual participan también países de economías planificadas.

Decisiones unificadas pueden encontrarse en la esfera del Control de Calidad. Los análisis de un lote efectuados en un país miembro son automáticamente reconocidos por los demás países miembros y no requieren ser repetidos en ninguna circunstancia.

Reglamentaciones referentes a los productores de medicamentos se describen en la D 75/319/CEE modificada por la 89/341/CEE. La normativa se refiere a los requerimientos para ostentar una licencia de fabricación, para la observancia de las Buenas Practicas de Fabricación (G.M.P.) bajo la supervisión de una persona cualificada y la necesidad de realizar inspecciones.

II.4.1.C. USO RACIONAL DEL MEDICAMENTO.

Otro capítulo donde se está dando la integración es el uso racional de los medicamentos, especialmente en los procesos de información a los profesionales y pacientes. Se han normalizado las reglas sobre fichas técnicas y prospectos. Se empieza a trabajar en la unificación de decisiones sobre información esencial, posología e indicaciones que acompañan a los medicamentos y sobre la exigencia de receta para algunos medicamentos, de modo que no haya diferencias entre los países.

Las D 65/65/CEE y 75/319/CEE detallan la información a suministrar en las etiquetas y prospectos de los medicamentos. La modificación que introduce la D 89/341/CEE exige la inclusión de un prospecto obligatoriamente, a menos que toda la información exigida pueda ser incluida en el empaque exterior.

II.4.1.D. FARMACOVIGILANCIA.

Para la vigilancia epidemiológica de las reacciones adversas a los medicamentos no existe un sistema integrado, pero sí un mecanismo que permite el intercambio de información y la adopción de decisiones. El Comité de Especialidades Farmacéuticas, que se reúne todos los meses, trata siete u ocho asuntos relacionados con la vigilancia. En los últimos años, en Europa, todas las decisiones sobre esta materia se han tomado de forma integrada.

II.4.1.E. PRECIOS Y FINANCIACION PUBLICA.

Las medidas estrictamente orientadas a la construcción del mercado común, han suprimido, como es lógico, aranceles y restricciones cuantitativas al comercio. Además, en diciembre de 1988, se ha publicado una directiva en materia

de precios y financiación pública de medicamentos llamada de transparencia, muy importante en varios sentidos. En primer lugar porque reconoce explícitamente que la intervención pública de los precios de los medicamentos está en conformidad con los Tratados comunitarios, siendo así que la filosofía económica de éstos es la libre competencia de mercado.

Con este fundamento establece reglas sobre publicación, motivación y plazos, para evitar que la intervención de precios se utilice como mecanismo de discriminación de empresas y países.

Otro tanto dispone la directiva en relación con la inclusión o no de medicamentos en la financiación pública de los Sistemas de salud, o por la Seguridad Social.

Un breve referencia de las directivas aplicables figura en el cuadro No. 4. (en el punto II. 5.).

II.4.1.F. INVESTIGACION Y DESARROLLO TECNOLÓGICO.

En Europa las patentes han sido objeto de un amplio desarrollo legislativo internacional. De 1973 data el Convenio de Múnich sobre la patente europea, no elaborado, a pesar de su nombre en el seno de las Comunidades Europeas sino

por una conferencia "ad hoc". Unifica el proceso de concesión, estableciendo el principio del examen previo y crea una Oficina de Patentes Europeas en Múnich, pero sin entrar en los efectos de las patentes. Este convenio admitió la patente de producto o de procedimiento reforzada para los medicamentos. Algunos países que firmaron el convenio se opusieron y formularon una reserva, de tal manera que este precepto no les obliga hasta el 7 de octubre de 1992. Estos países fueron España, Portugal, Turquía y la entonces Yugoslavia.

Con posterioridad, las Comunidades propulsaron una legislación propia de patentes, elaborándose el Convenio de Luxemburgo de 1985, que establece una patente única europea y que reconoce la patente de producto para los medicamentos.

Queremos referirnos aquí a la particular protección, que hemos mencionado antes, de la D 87/22 para los medicamentos de alta tecnología y biotecnología. Tema de perpetua discusión ha sido siempre la duración y ámbito de las patentes. A ella se añade la conveniencia de repetir, en personas o en animales, estudios que ya se han realizado anteriormente por quien es titular de una licencia de comercialización. Se ha defendido que no tiene mucho sentido exigir a una empresa que presente completos los estudios toxicológicos, cuando ya la autoridad sanitaria sabe que

el producto en cuestion ofrece garantías suficientes de seguridad y eficacia, porque un primer solicitante aportó los datos suficientes. El repetirlos puede significar un alto costo económico e incluso problemas de salud pública, por reiterarse en individuos sanos, o también puede repugnar la conciencia someter a los animales a sufrimientos innecesarios.

Las Comunidades han adoptado una regulación muy compleja sobre este problema. Una especialidad farmacéutica esencialmente similar a otra ya autorizada, está exenta de los estudios en detalle, siempre que su propietario cuente con el consentimiento del titular o pueda presentar literatura científica estricta, y requiere que esa presentación sea muy detallada. También funciona la exención transcurridos 6 ó 10 años, según el caso, desde la primera comercialización del producto en cualquier país comunitario ⁽²⁷⁾.

Más allá de los aspectos normativos, las decisiones concretas orientadas al fomento de la investigación y desarrollo tecnológico han sido una gran preocupación en Bruselas en los últimos años. Las competencias comunitarias se desarrollan muy ampliamente y se realizan acciones comunitarias de coordinación entre los Estados miembros y de cooperación con terceros países. Las Comunidades establecen un programa marco plurianual, pueden apoyar programas de los Estados miembros e, incluso, constituir empresas u

otras instituciones comunes. El programa de acción más importante es el Eureka, que incluye varios proyectos referidos al desarrollo científico de medicamentos.

Para esquematizar todos los aspectos enumerados hasta aquí, incluimos el cuadro No. 5., en el que figuran los principales textos legales (directivas y recomendaciones) que la Comunidad Europea ha adoptado, en materia de medicamentos de uso humano, para la construcción del Mercado Común Europeo de medicamentos.

II.4.2. EL PAPEL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA POLITICA COMUNITARIA DE AUTORIZACION Y EVALUACION DE NUEVOS MEDICAMENTOS: LA DOCUMENTACION CLINICA.

La importancia del mercado farmacéutico de Estados Unidos ha condicionado en gran medida el desarrollo de la política comunitaria de evaluación y autorización.

Así, el reconocimiento de la importancia de la documentación clínica en la evaluación global de un dossier de registro tiene su origen en los llamados "Kefauver-Harris Drug Amendments" aprobados por la F.D.A. (Food and Drug Administration) tras la tragedia de la Talidomida en 1962.

PRINCIPALES NORMAS COMUNITARIAS APLICABLES A MEDICAMENTOS DE USO HUMANO. (*)

1. LEGISLACION ORIGINARIA

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
1.1. D 65/65/CEE (022)	de 26 de enero relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas. Primera Directiva estableciendo marco general de actuación (definición de Especialidad Farmacéutica, E.F.)	M por D 66/454; M por D 89/341 M por D 75/319; M por D 89/342 M por D 83/570; M por D 89/343 M por D 87/21; M por D 89/381 18 meses tras publicación en julio de 1966 (art. 22). Tras modificaciones, aplicable a todos los productos existentes en el mercado en noviembre de 1976, para noviembre de 1991.
1.2. D 75/318/CEE (L147)	de 20 de mayo, Directiva del Consejo relativa a la aproximación entre los Estados miembros de normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de E.F. Marco general de protocolos de pruebas para E.F. (datos de apoyo para la solicitud de registro)	M por D 83/570 M por R 83/571 M por D 87/19 M por R 87/176 M por D 89/341 M por D 91/507 18 meses tras publicación, noviembre de 1976 (art. 3). Tras modificaciones, aplicable a todos los productos existentes en el mercado en noviembre de 1976, para noviembre de 1991 (en virtud de 75/319/CEE y 65/65/CEE).
1.3. D 75/319/CEE (L147)	de 20 de mayo, Segunda Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F. Segunda Directiva ampliando el marco general sobre las pruebas de E. F y establece el CPMP y el procedimiento de reconocimiento mutuo parcial.	M por D 83/570 M por D 89/341 E por D 89/342 E por D 89/343 E por D 89/381 (M por D 78/420 -L 123-, que fue suspendida por la D 83/570) 18 meses desde su publicación, noviembre de 1976 (art. 39) Aplicable a todos los productos existentes en el mercado en noviembre de 1976, para noviembre de 1991 (art. 39).
1.4. Decisión 75/320/CEE (L147)	del 20 de mayo, Decisión del Consejo estableciendo el Comité Farmacéutico.	

(*) Excluyendo las relativas a publicidad, unificación de precios y reembolso de medicamentos)

Cuadro Nº. 5 (Cap.II)

2. MODIFICACIONES A LEGISLACION ORIGINARIA

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
2.1. D 66/454/CEE (P144)	de 28 de julio, Directiva del Consejo modificando a la Directiva del 26 de enero de 1965 en la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F. Ampliación del periodo de entrada en vigor de la D 65/65 hasta el 31 de diciembre de 1966 (art.1)	
2.2. D 83/570/CEE (L332)	de 26 de octubre, Directiva del Consejo que modifica a las Directivas 65/65, 75/318 y 75/319 relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F. Modificaciones relativas al Procedimiento Multi-estado y datos exigidos.	24 meses tras publicación, el 31 de octubre de 1985 (art. 4). De aplicación a todos los productos existentes para noviembre de 1991 (art. 4)
2.3. R 83/571/CEE (L332)	de 26 de octubre, Recomendación del Consejo, relativa a las pruebas para la comercialización de E.F. Ampliación de directrices en cuanto a datos clínicos y pre-clínicos de los anexos de la D 75/318/CEE.	
2.4. D 87/19/CEE (L15)	de 22 de diciembre de 1986, por la que se modifica la D 75/318 relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de E.F. Modificación de estándares y protocolos de la D 75/318 y establecimiento de un procedimiento rápido para adaptar las pruebas exigidas al progreso técnico.	El 1 de julio de 1987 (art. 2)

2.5.
D 87/21/CEE
(L15)

de 22 de diciembre de 1986,
Directiva del Consejo por la que se
modifica la D 65/65 relativa a la
aproximación de disposiciones
legales, reglamentarias y
administrativas sobre E.F.

Modifica a la D 65/65 en relación con la
protección frente a un segundo solicitante

El 1 de julio de 1987; excepto para Grecia,
España y Portugal el 1 de enero de 1992 (art. 2)

2.6.
R 87/176/CEE
(L73)

de 9 de febrero, Recomendación
del Consejo relativa a las pruebas
para la comercialización de E.F.

Ampliación de directrices clínicas y
pre-clínicas del anexo de la D 75/318

2.7.
D 89/341/CEE
(L142
corregida
L176)

del 3 de mayo, Directiva del
Consejo por la que se modifican
las Directivas 65/65, 75/318,
75/319, relativas a la
aproximación de disposiciones
legales, reglamentarias y
administrativas sobre E.F.

Modifica a las tres Directivas originarias en
cuanto a exigencias de información y extiende
su ámbito de aplicación a todos los
"medicamentos elaborados industrialmente"

El 1 de enero de 1992 (art. 4). De aplicación
progresiva a todos los productos existentes
antes del 31 de diciembre de 1992 (art. 4)

2.8.
D 91/507/CEE
(L270)

de 26 de septiembre, Directiva de la
Comisión por la que se modifica el anexo
de la Directiva 75/318/CEE del Consejo
relativa a la aproximación de
legislaciones de los Estados miembros
sobre normas y protocolos analíticos,
tóxico-farmacológicos y clínicos en
materia de pruebas de medicamentos

Incorpora la normativa EC/GCP. De aplicación a
radiofármacos, medicamentos inmunológicos y
medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos.

Antes del 1 de enero de
1992 y 1995 (art. 2)

3. MEDICAMENTOS DE ALTA TECNOLOGIA

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
3.1. D 87/22/CEE (L15)	<p>de 22 de diciembre de 1986, Directiva del Consejo por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología</p> <p>Disposiciones relativas a medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología, estableciendo el Procedimiento de Concentración</p>	El 1 de julio de 1987 (art. 6)

4. PAQUETE DE AMPLIACION

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
4.1. D 89/342/CEE (L142)	<p>de 3 de mayo, Directiva del Consejo por la que se amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alergenicos.</p> <p>Incluye disposiciones para vacunas, toxinas, sueros y alergenicos.</p>	El 1 de enero de 1992 (art. 6). Para los productos inmunológicos existentes, el 31 de diciembre de 1992 (art. 6)
4.2. D 89/343/CEE (L142)	<p>de 3 de mayo, Directiva del Consejo por la que se amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos</p> <p>Disposiciones adicionales para radiofármacos</p>	El 1 de enero de 1992 (art. 7). Para los medicamentos derivados de sangre y plasma humano, el 31 de diciembre de 1992 (art. 7).

**4.3.
D 89/381/CEE
(L181)**

de 3 de mayo, Directiva del Consejo por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales sobre medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos.

Disposiciones adicionales para medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos.

El 1 de enero de 1992

5. MATERIALES COLORANTES EN MEDICAMENTOS

<u>Norma</u>	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u>
(DOC=Diario oficial de las Comunidades)		(D=directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).

**5.1.
D 78/25/CEE
(L11)**

del 12 de diciembre de 1977, Directiva del Consejo relativa a la aproximación de legislaciones de los Estados miembros en materia de sustancias colorantes que pueden ser utilizadas en medicamentos.

Especifica colorantes permitidos

M por D 81/464

18 meses tras su publicación (periodo transitorio para los colorantes no incluidos en la Directiva) (art. 7).

Revisión según propuesta de directiva (III/9266/90/final) para actualizar las sustancias colorantes permitidas en alimentos.

**5.2.
D 81/464/CEE
(L183)**

del 24 de junio, Directiva del Consejo, que modifica a la directiva 78/25/CEE, relativa a la aproximación de disposiciones legales de los Estados miembros en materia de sustancias colorantes que pueden ser utilizadas en medicamentos.

Modificaciones para colorantes de superficie

El 1 de octubre de 1981 (art. 2)

6. BUENA PRACTICA DE FABRICACION

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
6.1. D 91/356/CEE (L193)	<p>del 13 de junio, Directiva de la Comisión, estableciendo los principios y directrices de la buena práctica de fabricación de medicamentos de uso humano.</p> <p>Definición de los principios fundamentales de la Buena Práctica de Fabricación ("GMP")</p>	El 1 de enero de 1992 (art.. 15)

7. BUENAS PRACTICAS DE LABORATORIO

<u>Norma</u> (DOC=Diario oficial de las Comunidades)	<u>Título/Contenido</u>	<u>Comentarios/Entrada en vigor</u> (D= directiva; E= extensión; M=modificación; R=recomendación).
7.1. D 87/18/CEE (L15)	<p>del 18 de diciembre de 1986, Directiva del Consejo relativa a la armonización de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas relativas a la aplicación de los principios de buena práctica de laboratorio y a su verificación en las pruebas de sustancias químicas</p> <p>Reconocimiento como estándar de los principios de buena práctica de laboratorio de la OCDE; especificados en el anexo 2 de la decisión de la OCDE del 12 de mayo de 1981 (C (81) 30 (final))</p>	<p>E por D 88/320</p> <p>E por D 90/18</p> <p>El 30 de junio de 1988 (art. 6).</p>
7.2. D 88/320/CEE (L145, corregida L174)	<p>del 9 de junio, Directiva del Consejo relativa a la verificación e inspección de las buenas prácticas de laboratorio ("GLP").</p> <p>Establece un sistema armonizado para auditorías e inspecciones de los laboratorios. Se refiere a (pero no incluye) dos documentos de la OCDE relativos a observancia e inspecciones/auditorías.</p>	<p>M por D 90/18</p> <p>1 de enero de 1989 (art. 9).</p>

7.3.
D 90/18/CEE
(L11)

del 18 de diciembre de 1989, Directiva del Consejo que adapta al progreso técnico el anexo de la directiva del Consejo 88/320/CEE en materia de inspección y verificación de la buena práctica de laboratorio ("GLP").

Modifica el anexo de la D 88/320/CEE mediante la inclusión de los textos de la OCDE, que tan sólo eran mencionados en la D 88/320/CEE.

El 1 de julio de 1990 (art. 2)

7.4.
D 86/609/CEE
(L358)

de 24 de noviembre, Directiva del Consejo relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros en materia de protección de los animales utilizados para la experimentación y otros propósitos científicos.

Disposiciones relativas a la protección de los animales y a la duplicación innecesaria de experimentos

El 24 de noviembre de 1989
(art. 25).

7.5.
Decisión
90/67/CEE
(L44)

Decisión del Consejo por la que se establece un Comité Consultivo para la protección de los animales utilizados en la experimentación y con otros fines científicos.

Establecimiento de un comité Consultivo para asesorar en el campo de la experimentación con animales vivos.

Es a partir de entonces cuando la documentación clínica presentada en apoyo de una solicitud de registro cobra una importancia decisoria, ya que se exige la presentación de datos que justifiquen la seguridad y eficacia del nuevo fármaco.

Más aún, en 1970, la F.D.A. define lo que denomina "demostración sustancial" de eficacia ⁽²⁸⁾ como "...la proporcionada por investigaciones adecuadas y correctamente realizadas por expertos cualificados en cuanto a su formación científica y en cuanto a su experiencia para valorar la eficacia del fármaco estudiado, de forma que éstos han podido concluir imparcial y responsablemente que dicho fármaco tiene el efecto supuesto en las indicaciones propuestas, cuando se siguen las instrucciones de administración prescritas, recomendadas o sugeridas".

Es decir, aquella demostración aportada por Ensayos Clínicos adecuados y bien controlados, efectuados por expertos científicamente reconocidos.

Por tanto, resulta evidente que, la autorización de comercialización de un nuevo medicamento se halle condicionado por la calidad científica de los ensayos clínicos a los que ha sido sometido, así como por la exactitud con que se haya seguido la normativa legal vigente (mencionada en el

apartado anterior). Ésta contempla los aspectos referentes a la protección de los derechos del sujeto participante como garantía de la validez de los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

La intención de la legislación vigente en la Comunidad Europea es garantizar que los resultados de las experiencias clínicas presentados a las autoridades sanitarias sean aceptados como demostración de seguridad y eficacia de la nueva medicación en todas aquellas indicaciones propuestas. Así se expresa: "La valoración de la solicitud de comercialización se basará en los ensayos clínicos, ..destinados a determinar la eficacia y la seguridad del producto en sus condiciones normales de uso, tomando en consideración sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar a los riesgos." (D 91/507/CEE, Cuarta parte, párrafo tercero).

Para ello, la Comunidad establece unos requisitos para presentar la documentación clínica. Unos son de carácter general (D 91/507/CEE, Cuarta parte, A) y otros específicamente relacionados con la observancia, en la realización de los ensayos clínicos, de la normativa Buena Práctica Clínica (D 91/507/CEE, Cuarta parte, B).

II.4.2.1. LA ESTRUCTURA DEL DOSIER COMUNITARIO.

El contenido del expediente o "dossier" de registro comunitario está recogido en la Directiva 75/318/CEE, modificada por la Directiva 91/507/CEE (cuadro No. 6). La estructura consta de cuatro partes, respetando los requisitos y siguiendo las directrices que se detallan en su anexo y la "Información para los solicitantes" ⁽²⁹⁾:

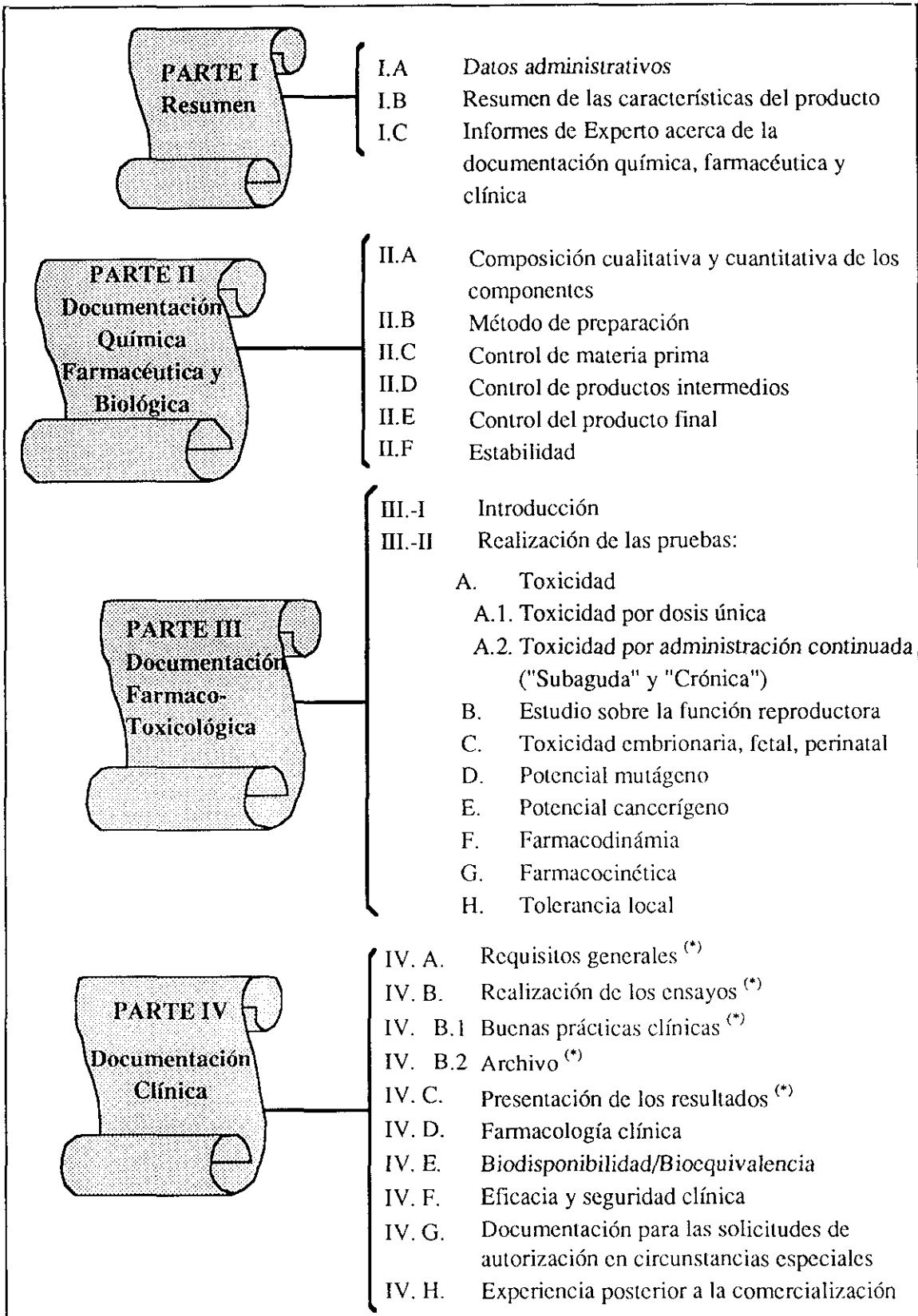
Esta documentación se divide en tres capítulos básicos: Química, Farmacológica y Clínica que se deben acompañar de tres Informes de experto.

Estos últimos facilitarán la tarea de evaluación y pronta decisión por parte de las autoridades sanitarias. También se pide un Resumen de las Características del Producto, basado en los datos de los Informes de Expertos. Un extracto de este Resumen constituye el Perfil del Producto, que debe ir precediendo a cada uno de los Informes del Experto.

A continuación exponemos los rasgos generales de las modificaciones introducidas por la Directiva 91/507/CEE, que suponen una innovación de gran relevancia para la parte referente a la "Documentación Clínica":

DOSIER COMUNITARIO

Estructuras de las solicitudes de autorización de comercialización en la Comunidad Europea



Cuadro N°. 6 (Cap.II)

(*) Según art. 4, D 65/65/CEE, "el interesado ha de presentar un expediente con arreglo al Anexo de la D 75/318, modificado por la D 91/507/CEE

1.- Ahora existe una Introducción en el Anexo que se refiere a las directrices de los volúmenes II y III de las "Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea".

Se especifica la inclusión de la información referente a toda prueba o ensayo, farmacológico o clínico, incompleto o abandonado en relación con el medicamento.

2.- La parte "I. A", sección administrativa, del expediente incorpora ahora la anterior "Parte V" (Documentos Especiales") que hacía referencia a la forma de presentación, muestras y autorización de fabricación y comercialización.

3.- La parte "II. C", referente al control de materia prima, establece que el solicitante de la autorización de comercialización deberá suministrar las especificaciones adicionales necesarias para garantizar la calidad del producto si éstas no constan en la Farmacopea Europea o en la Nacional de un Estado miembro.

Esta medida puede fomentar la proliferación de productos genéricos al terminar la protección que confiere la patente de producto.

4.- La parte "IV", Documentación clínica, en cuanto a "la realización de ensayos clínicos" (Sección B) y "Presentación de resultados" (Sección C).

4.1- "La realización de ensayos clínicos":

En el punto 1 de la Sección B, se hace referencia a la observancia de la Normativa G.C.P. (comentaremos más adelante). Seguidamente, en el punto 2, reafirma las exigencias de archivo. Así por ejemplo, el investigador se ocupará de que los códigos de identificación del paciente se conserven durante quince años después de concluido o interrumpido el ensayo; el promotor deberá conservar los informes finales hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

4.2.- "Presentación de resultados":

En cuanto a la presentación de los resultados, se especifica ⁽³⁰⁾ la inclusión de los certificados de auditoría cuando se disponga de ellos. Además el informe clínico final deberá ir firmado por el investigador, que en caso de tratarse de estudios multicéntricos deberá ir firmado por todos los investigadores participantes o por el designado de entre ellos como coordinador.

Con los puntos 4 y 5 de esta sección, la opinión del investigador adquiere mayor importancia en el expediente de autorización de comercialización. Así, en las conclusiones que éste emita, deberá pronunciarse sobre la seguridad y eficacia del producto en las condiciones normales de utilización, así como señalar toda observación relacionada con fenómenos de habituación, interacciones medicamentosas, los criterios empleados para la exclusión de determinados sujetos y, toda muerte que se haya producido durante el ensayo o durante el periodo de seguimiento.

También merece especial relevancia la sección F. 4 ("Eficacia y seguridad clínica"), donde se destaca el valor de el juicio emitido por varios investigadores competentes que trabajen de forma independiente.

4.3.- Referencias a los productos de las "Directivas de ampliación":

Se hacen consideraciones específicas en el caso de radiofármacos (Sección B-1.40 y G-b), vacunas y productos inmunológicos (Sección F-5; y H -2 y -3) o de productos obtenidos por bio/alta-tecnología (Sección G).

II. 5. COROLARIO

Sin duda, por lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que la unidad europea ha sido un factor clave para el sector farmacéutico comunitario, que ha contribuido a establecer definitivamente al ensayo clínico como principal elemento armonizador en la consecución de la libre circulación de medicamentos.

La firma del Tratado de Roma en 1957, por parte de seis países Europeos, supuso el primer paso para la creación de una Comunidad de Derecho, una Comunidad Económica Europea en la que deberían producirse cuatro libertades fundamentales (Artículo 8 A, párrafo 2 del Tratado C.E.E., añadido por artículo 13 del Acta Unica Europea): libre circulación de mercancías, de trabajadores, de capitales y libertad de establecimiento y prestación de servicios. Todo ello salvaguardando la libre competencia y la coordinación de las políticas nacionales.

El principio de libre circulación de mercancías se complica extraordinariamente cuando el objeto del comercio son los medicamentos y por tanto la salud. La salud no es competencia comunitaria en sí, sino de los Estados miembros; de forma que, los Tratados europeos reconocen que las cuestiones de salud pueden ser causa eximente en la aplicación de la legislación comunitaria (el artículo 36, Tra-

tado C.E.E. ⁽²¹⁾, faculta a los E.m para que por motivos de salud pública no apliquen normas comunitarias). Por consiguiente, las actuaciones comunitarias en relación con la salud no derivan de competencias Comunitarias sino que han sido impulsadas por razones conexas con la construcción del mercado europeo.

Por tanto, la unidad europea ha sido un factor decisivo para la aproximación de legislaciones entre los E.m. (Artículo 100 A (1), introducido por el artículo 18 del Acta Unica Europea: votación por mayoría cualificada), iniciándose en 1965 un esfuerzo armonizador de legislaciones para abolir las barreras técnico-sanitarias en la libre circulación de los medicamentos.

Así, desde la D 65/65/CEE se ha ido configurando un marco jurídico del que se han derivado importantes consecuencias respecto a la libre circulación de los medicamentos ⁽³¹⁾. Este marco legislativo se fundamenta en las Directivas establecidas a la luz del artículo 100/100A del Tratado de Roma.

La armonización legislativa entre los Estados miembros apunta hacia dos líneas fundamentales de actuación ⁽³²⁾:

a) Relativas a la Autorización de Comercialización para medicamentos de uso humano:

a.1.- relativas a protocolos y normas sobre pruebas dirigidas a evaluar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos.

a.2.- relativas al reconocimiento de las autorizaciones nacionales de comercialización.

b) Relativas a la unificación en la fijación de precios y reembolso de medicamentos.

La primera intencionalidad de las Directivas de la Comunidad Europea en materia de medicamentos de uso humano es establecer el mecanismo de autorizaciones de comercialización, exigencias de etiquetado e información a proporcionar a los profesionales de la salud, criterios, normas y protocolos para evaluar la seguridad, calidad y eficacia.

También introduce normas de control sobre las industrias manufactureras las cuales deben poseer licencia y seguir las normativas de G.M.P., introduce asimismo las normas G.L.P. (Good Laboratory Practice) y G.C.P. (Good Clinical Practice) que aseguran una garantía de calidad de los resultados de las experimentaciones efectuadas con animales y seres humanos, así como, exigencias de personal cualificado.

Además de la armonización en el reconocimiento mutuo entre E.m. de A.C., existe otro factor muy importante a considerar en la unificación; se trata de la fijación de precios y reembolso de los medicamentos. La Comisión elaboró la Directiva 89/105/CEE para mejorar la transparencia en la fijación de precios, permitiendo a los distintos sistemas existentes en Europa operar según criterios comunes.

En estas líneas básicas de actuación es la garantía de calidad, seguridad y eficacia ⁽³³⁾, como barrera técnica al comercio de los medicamentos, la que se ha traducido en una Política de evaluación y autorización de comercialización (ver cuadro No. 4, apartado "a").

Resulta así, que en el registro se superponen las cuestiones de salud y los problemas comerciales, siendo imprescindible la definición del tipo de evidencia médico-científica que sirva de base a tal enjuiciamiento.

La evidencia generalmente aceptada para la demostración de eficacia de un medicamento, es el ensayo clínico. Se trata de investigaciones clínicas objetivamente (estadísticamente) controladas.

Por tanto, la realización de ensayos clínicos bajo reglas uniformemente aceptadas, aportarán la demostración de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento requerida

LINEAS FUNDAMENTALES DE ARMONIZACION LEGISLATIVA EN
MATERIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

a) RELATIVAS A LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

a.1.) PROTOCOLOS Y NORMAS DE LAS PRUEBAS DIRIGIDAS A EVALUAR LA CALIDAD, SEGURIDAD Y EFICACIA

D 65/65/CEE

(del 26-1-1965) Aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F. (art. 4 pto 8 y 9; art 4 bis)

M por D 66/454/CEE (art. 1)

M por D 75/319/CEE (art. 35 al 37)

M por D 83/570/CEE (art 1)

M por D 87/21/CEE (art 1)

M por D 89/341/CEE

E por D 89/342/CEE

E por D 89/343/CEE

E por D 89/381/CEE

(art. 6, pto c) Instrucción de solicitud y AC. Las decisiones deben tener en cuenta las pruebas clínicas previstas en art. 4 - 8.

D 75/318/CEE

(del 20-5-1975) Aproximación de legislaciones de los E.m. sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de E.F. (Esta directiva desarrolla el art. 4-8 de la D 65/65/CEE)

M por D 83/570/CEE (art 2)

M por Recomendación del Consejo 83/571/CEE

M por D 87/19/CEE (art 1)

M por Recomendación del Consejo 87/176/CEE

M por D 89/341/CEE

M por D 91/507/CEE

a.2.) RELATIVAS AL RECONOCIMIENTO MUTUO DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACION.

D 75/319/CEE 6 "Segunda Directiva" Primer intento de implantar el reconocimiento mutuo inter-estados en el registro de medicamentos: Procedimiento CEE → Procedimiento Multiestado

M por D 83/570/CEE (art 3)

M por D 89/341/CEE

M por D 89/342/CEE

E por D 89/343/CEE

E por D 89/381/CEE

D 87/22/CEE por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por bio-tecnología. (Procedimiento de Concentración)

Otras:

D 75/320/CEE Por la que se crea un Comité Farmacéutico (No aplicable)

D 83/189/CEE

estableciendo un procedimiento para la provisión de información en el campo de los estándares técnicos y regulaciones

M por D 88/182/CEE

M por D 90/230/CEE por la que se modifican las listas de organismos de normalización que figuran en el anexo de la D 83/189/CEE

b) RELATIVAS A LA FIJACION DE PRECIOS Y REEMBOLSO DE LOS MEDICAMENTOS

Comunicación de la Comisión,

86/C 310/08, del 4 de diciembre de 1986 relativa a la compatibilidad con el artículo 30 del Tratado de la CEE de las medidas adoptadas por los E.m. en materia de control de precios y de reembolso de medicamentos (D.O. No. C 310 de 4.12.86)

D 89/105/CEE,

de 21 de diciembre de 1988 relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos de uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad

para superar la barrera técnica del registro (criterios para la autorización y evaluación de los medicamentos).

Tras la tragedia de la Talidomida la enmienda Kefauver-Harris, en Estados Unidos (1962), marca el comienzo de la llamada segunda generación de leyes del medicamento al establecer, como requisito fundamental para la obtención de una A.C., la necesidad de demostrar la eficacia del medicamento mediante la realización de ensayos clínicos controlados en las indicaciones propuestas.

Esta intención es reflejada claramente en la legislación establecida bajo la Política Comunitaria de autorización y evaluación.

Se trata de garantizar, que los resultados de los ensayos clínicos presentados a las autoridades sanitarias constituyan la demostración de seguridad y eficacia del nuevo producto en todas aquellas indicaciones propuestas. Así, se expresa "La valoración de la solicitud de comercialización se basará en los ensayos clínicos, ..destinados a determinar la eficacia y seguridad del producto en sus condiciones normales de uso, tomando en consideración sus indicaciones terapéuticas en seres humanos. Las ventajas terapéuticas deberán superar a los riesgos." (D 91/ 507/CEE, Cuarta Parte, párrafo tercero).

La documentación clínica comprende datos de varios miles de pacientes, estudiados de acuerdo con múltiples protocolos a lo largo de las diferentes fases del desarrollo clínico. El proporcionar a las autoridades sanitarias una exposición clara de los resultados obtenidos, es una tarea compleja que exige un conocimiento exacto de las normas establecidas con esta finalidad (ver cuadro No. 4, grupo "a").

C A P I T U L O I I I

III. MARCO LEGAL COMUNITARIO (C.E.) DE LOS ENSAYOS CLINICOS.

III. 1. INTRODUCCION

III. 2. ASPECTOS FUNDAMENTALES: LOS DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO (D 91/507/CEE).

III.2.1. Datos clínicos en el dossier de registro.

III.2.1.A. Informe del experto.

III.2.1.B. Parte IV: "Documentación Clínica".

III.2.1.C. Resumen de las características del producto.

III. 3. PUNTO DE VISTA EUROPEO: NORMATIVA G.C.P. ("GOOD CLINICAL PRACTICE").

III.3.1. Gestación de las normas G.C.P.

III.3.1.A. Propuesta de la F.D.A.: G.C.P.

III.3.1.B. La F.D.A. establece las inspecciones.

III.3.1.C. Programas de vigilancia.

III.3.1.D. Consentimiento informado.

III.3.1.E. Validación de datos.

III.3.2. Antecedentes del documento E.C./G.C.P.

III.3.3. Aplicabilidad de la normativa E.C./G.C.P. al estudio de los fármacos en seres humanos.

III.3.3.1. Fases de la investigación farmacológica.

III. 4. ASPECTOS ESENCIALES DE LA NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C. o G.C.P.)

III.4.1. Aspectos de caracter ético.

III.4.2. Aspectos de caracter científico-administrativo.

III.4.3. Las partes implicadas en la realización de un ensayo clínico: el papel del farmacéutico.

III.4.3.1. El papel del farmacéutico: aspectos legales.

III. 5. COROLARIO

III. 1. INTRODUCCION.

Como hemos visto en el capítulo anterior, los ensayos clínicos son considerados por la Política Comunitaria de Medicamentos como la evidencia médico-científica necesaria previa a la autorización de comercialización (A.C.).

Por otra parte, con el acontecimiento del mercado único farmacéutico en Europa, el problema de cómo han de someterse los dosieres de registro de un nuevo fármaco adquiere una importancia inmediata. Ésta radica en el reconocimiento mutuo de las autorizaciones de comercialización, más concretamente de los datos clínicos.

Dicho en otras palabras, ¿qué requisitos deben observarse para realizar Ensayos Clínicos en la Comunidad Europea?. Este es el tema que vamos a estudiar a continuación.

III. 2. ASPECTOS FUNDAMENTALES: LOS DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO (D 91/507/CEE).

La definición del ensayo clínico, como evidencia médico-científica garante de las virtudes curativas de un medicamento, se ha traducido legalmente en un gran desarrollo normativo en relación con los datos clínicos en el dossier de registro comunitario. Al tratarse de proyectos de in-

vestigación clínica, el factor científico tiene prioridad máxima.

Aunque existen documentos oficiales de la propia Comunidad Europea (C.E.) que versan sobre los preceptos que deben cumplirse para la realización de tales ensayos clínicos, éstos siguen siendo todavía materia del orden jurídico.

La documentación clínica comprende datos de varios miles de pacientes, estudiados de acuerdo con múltiples protocolos a lo largo de las diferentes fases del desarrollo clínico del fármaco. El proporcionar a las autoridades sanitarias una exposición clara de los resultados obtenidos, es una tarea compleja que exige un conocimiento exacto de las normas establecidas con esta finalidad.

El documento europeo se basa fundamentalmente en el Informe del Experto, que discute ventajas y desventajas del preparado (apreciación del cociente beneficio/riesgo en las indicaciones estudiadas) incluyendo una valoración de la adecuación de los ensayos clínicos a la normativa "G.C.P." (Buena Práctica Clínica). En el resumen de los ensayos más significativos, el experto debe dar importancia a los que proporcionan una demostración evidente de eficacia y justifican el esquema de dosificación propuesto.

III.2.1. DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO.

A grandes rasgos se distinguen: a) el Informe del Experto (Parte I. C); b) la Documentación Clínica (Parte IV) ⁽¹⁾; c) Las Características del Producto (Parte I. B).

III.2.1.A. INFORME DEL EXPERTO.

Consta del Perfil del producto y una valoración crítica del método, resultados y conclusiones de todos los ensayos clínicos.

Según el artículo 2 de la D 75/318/CEE, el experto deberá describir las comprobaciones que se hayan realizado con arreglo a la D 75/318/CEE (M por D 91/507/CEE) y, teniendo en cuenta la parte "1. C" y "4. F.6" de la D 91/507/CEE, deberá incluir una valoración de la adecuación de los ensayos clínicos a las especificaciones sobre Buena Práctica Clínica ("G.C.P.").

El Informe del Experto acerca de la Documentación Clínica, prescrito en el procedimiento Multiestado, debe ir precedido de un Perfil del Producto, de una a dos páginas de

extensión, en el que se deben considerar los puntos indicados en el cuadro No. 1.

El informe debe contener una valoración crítica del método, los resultados y las conclusiones de todos los ensayos clínicos, en el orden especificado.

La problemática debe referirse particularmente a la situación en la práctica clínica, proporcionando información acerca de los tratamientos existentes y acerca de la contribución que puede proporcionar el nuevo medicamento.

La farmacología clínica se subdivide en farmacodinamia y farmacocinética, debiendo también hacer referencia a la biodisponibilidad, bioequivalencia, absorción sistémica e interacciones.

Los estudios farmacocinéticos deben aportar datos sobre:

- . características de la población estudiada,
- . descripción y validación de los métodos experimentales,
- . resultados clínicos y de laboratorio, relacionados con la eficacia terapéutica y la seguridad del nuevo medicamento.

La discusión de los resultados farmacocinéticos debe hacer referencia a su correlación con el efecto terapéutico (o

PERFIL DEL PRODUCTO

1. Indicar si se trata de:

- a) un producto esencialmente similar a otro ya aprobado
- b) una sustancia activa nueva
- c) una combinación de productos ya conocidos
- d) una nueva forma farmacéutica
- e) una nueva dosificación
- f) una ampliación de indicaciones

2. Estructura química del principio activo

3. Propiedades físico-químicas del principio activo

4. Características de la forma farmacéutica que puedan influir en los parámetros farmacocinéticos y en la eficacia clínica

5. Resultado de estudios pre-clínicos

6. Indicaciones terapéuticas, en función de la posología, justificación de las mismas

7. Clasificación farmacológica y terapéutica del principio activo

8. Mecanismo de acción

9. Autorizaciones concedidas o solicitadas en otros países

10. Datos de farmacovigilancia

VALORACION DE LOS ENSAYOS CLINICOS

- 1. Problemática
- 2. Farmacología Clínica
- 3. Ensayos Clínicos (seguridad y eficacia; B.P.C.)
- 4. Farmacovigilancia
- 5. Información adicional
- 6. Conclusiones
- 7. Referencias
- 8. Información acerca del experto clínico

ausencia de correlación), considerando la relación dosis-respuesta, el esquema óptimo de administración y el mecanismo de acción; en caso de haberse observado acontecimientos adversos, deben valorarse en función de la dosis administrada.

Los parámetros farmacocinéticos de la sustancia activa y, en caso apropiado, del metabolito activo, deben presentarse en relación con la población estudiada (voluntarios sanos, pacientes afectos del proceso en el que el fármaco está indicado y pacientes con factores de riesgo, como edad avanzada, insuficiencia hepática o renal), haciendo referencia a las siguientes características:

- . absorción e interacciones con los alimentos,
- . distribución, incluyendo unión a proteínas plasmáticas y volumen de distribución,
- . metabolismo, considerando el posible polimorfismo genético y la formación de metabolitos activos o inactivos, y
- . excrección de la sustancia sin modificar y de sus metabolitos.

Se deben comentar los aspectos farmacocinéticos clínicamente significativos, como variabilidad intra o inter-individual, difusión en líquidos orgánicos, acumulación, inducción enzimática, etc., así como las implicaciones de los datos cinéticos en el régimen de dosificación, en con-

diciones normales y, en caso de presencia de factores de riesgo.

Los datos farmacocinéticos se utilizan para comparar las diferentes formulaciones farmacéuticas en cuanto biodisponibilidad y bioequivalencia. En caso de medicamentos de administración local debe calcularse su posible absorción sistémica.

También se resumirán las posibles interacciones existentes, tanto con otros medicamentos, como con sustancias como alcohol, cafeína o nicotina.

Los resultados de los ensayos clínicos deben proporcionar una visión general acerca de eficacia, seguridad y otros aspectos terapéuticos de interés. Se deben exponer las características de todos los ensayos realizados, de preferencia en forma tabular, distinguiendo entre ensayos controlados frente a placebo, ensayos comparativos respecto a medicamentos conocidos y ensayos no controlados.

En la realización de los ensayos constará la observancia de los siguientes requerimientos:

a) Todo ensayo clínico habrá sido precedido de las necesarias pruebas farmacológicas y toxicológicas en animales ⁽²⁾. El promotor deberá proporcionar esta información en el Ma-

nual de Referencia del Investigador del fármaco en estudio.

b) Cualquier fase de la investigación clínica habrá sido realizada según la normativa B.P.C.:

b.1) respetando los postulados éticos, Declaración de Helsinki, en cuanto a consentimiento informado del sujeto y revisión previa del ensayo por un Comité Etico.

b.2) el promotor habrá seguido unos procedimientos normalizados de trabajo ó P.N.T (del inglés "Standard Operating Procedures" ó S.O.P's) para la organización, recogida y verificación de datos.

b.3) los datos originales deben ser archivados tanto por el investigador (códigos de identificación del paciente hasta quince años tras concluirse/interrumpirse el ensayo) como por el promotor (ó propietario de los datos). Este último deberá conservar el "informe final" del estudio hasta cinco años después de haber expirado el plazo de validez del medicamento y conservará el protocolo del estudio, así como el cuaderno de recogida de datos (C.R.F. ó "Case Record Forms"), el (los) certificado(s) de auditoría (si existen), el Manual de referencia del fármaco para el investigador (IRM ó "Investigator's Reference Manual"), todos los informes escritos sobre el protocolo y procedimientos, incluidos los P.N.T., durante el periodo de validez del ensayo.

Los ensayos más significativos se deben resumir haciendo constar los siguientes datos: laboratorio, producto, principio activo, título del estudio, investigadores, centro, publicación (referencia), duración del estudio (años), fase clínica, objetivos, metodología, número de individuos (total y para cada grupo), diagnóstico y criterios de inclusión, dosis, vía de administración y número de lote, duración del tratamiento, preparado comparativo, dosis vía de administración y número de lote de éste, criterios de valoración, método estadístico, y finalmente un resumen y conclusiones de una hoja máximo de extensión. En la discusión de los ensayos clínicos, el experto debe dar importancia a los que proporcionan una demostración evidente de eficacia y justifican el esquema de dosificación propuesto.

En conjunto, el informe debe facilitar la comprensión del protocolo utilizado en cada estudio (haciendo referencia a las posibles desviaciones del mismo) y proporcionar datos sobre los pacientes incluidos, sobre la valoración de eficacia y de seguridad y sobre la calidad del ensayo. Asimismo se debe dar una apreciación del cociente beneficio/-riesgo en las indicaciones estudiadas y en las condiciones en que se ha desarrollado el ensayo.

En el análisis global de eficacia, se proporcionará:

- . un resumen de los datos disponibles (número total de pacientes, características de los mismos, número de pacientes según indicación, edades, esquema de dosificación y duración del tratamiento);
- . un comentario acerca de la validez de los criterios de eficacia, procedimientos estadísticos, número de ensayos con resultados positivos y negativos, relación entre eficacia terapéutica y dosificación, resultados a largo plazo en caso de medicamentos indicados en procesos crónicos, niveles plasmáticos óptimos, interacciones o incompatibilidades clínicamente significativas, y
- . una apreciación acerca del valor terapéutico del nuevo medicamento en comparación con los tratamientos disponibles y, en caso de combinaciones fijas, ventajas en comparación con la utilización de los fármacos en forma aislada.

El análisis global de seguridad debe considerar:

- . la población total de pacientes estudiados, según los subgrupos definidos en el análisis global de eficacia, añadiendo los pacientes con factores de riesgo, y diferenciándolos según la duración del tratamiento;
- . los acontecimientos adversos observados y los resultados de laboratorio anormales, tomando en cuenta el número absoluto de los mismos y su frecuencia, y clasificándolos

según órganos afectados, gravedad y relación de causalidad.

Asimismo, se debe efectuar una valoración crítica de la seguridad, teniendo en cuenta el proceso patológico tratado, la seguridad de los medicamentos de comparación, las características de los pacientes y los datos previos de toxicología y farmacología experimental.

Es preciso recomendar las medidas oportunas para reducir la incidencia de reacciones adversas (dosificación, monitorización de niveles plasmáticos, contraindicaciones, advertencias, precauciones, etc).

El análisis global de seguridad contendrá, también, una revisión completa de los acontecimientos adversos registrados con el uso del fármaco, incluyendo los observados en ensayos cuyos datos de eficacia no fueron valorados, y los de aquellos que fueron interrumpidos.

En caso de medicamentos previamente autorizados en otros países, se proporcionarán los resultados de farmacovigilancia disponibles.

En el apartado de Información adicional, se comentarán todos los resultados de los ensayos clínicos que se hayan realizado, sean favorables o desfavorables.

En las Conclusiones se deben resumir los siguientes aspectos: a) justificación del producto, b) eficacia, c) seguridad, d) esquema de dosificación, e) comparación con los tratamientos disponibles para la misma indicación, f) cociente riesgo/beneficio.

El Informe del Experto debe incluir las referencias de las publicaciones citadas, así como, una exposición acerca de las cualificaciones y experiencia del propio experto.

El Informe no debe ocupar más de 20 ó 25 páginas, incluyendo las tablas que se consideren necesarias para una mayor claridad de la exposición. A la cabecera de todas las tablas debe seguir el formulario resumen del ensayo clínico. El contenido del informe debe adaptarse a las características de la A.C. solicitada. En todos los casos se deben dar referencias precisas acerca del volumen y de la página de la documentación donde se puedan confirmar o ampliar los datos contenidos en el Informe.

III.2.1.B. PARTE IV: "DOCUMENTACION CLINICA" ⁽³⁾.

La presentación de los resultados ("parte IV C") se desglosa en los siguientes apartados:

- . Farmacología clínica (Parte IV D): que incluye farmacodinámica, farmacocinética e interacciones.
- . Biodisponibilidad/bioequivalencia (Parte IV E)
- . Eficacia y seguridad clínicas (Parte IV F)
- . Información adicional (Parte IV G): documentación para las solicitudes de autorización en circunstancias excepcionales.

Para cada estudio se debe proporcionar la información mencionada a continuación, de forma que la omisión parcial o total de datos debe ser obligatoriamente justificada (Parte IV C.7). Asimismo, en el caso de asociaciones medicamentosas se deberán incluir además, la información relativa a la seguridad y eficacia de la asociación medicamentosa (Parte IV C. 6):

- . datos relacionados con cada ensayo clínico (Parte IV C.1): protocolo y objetivos, certificado de auditoría cuando se disponga de él, lista de investigadores e informe final (comentado anteriormente) ⁽⁴⁾;
- . resumen de las observaciones clínicas de cada ensayo (Parte IV. C.3): número de pacientes, sexo, edad, distribución por grupo experimental y control, características del grupo control (placebo, medicamento de efecto conocido, tratamiento no medicamentoso..), si se han realizado ensayos controlados, número de pacientes retirados, fre-

cuencia de efectos secundarios, precisiones sobre grupos cuyo estado fisiológico o patológico exija consideración especial (ancianos, niños, mujeres embarazadas o en edad fértil), evaluación estadística;

. juicio del investigador (Parte IV C.4 y 5), comentado anteriormente ⁽⁴⁾.

Los estudios farmacodinámicos deberán incluir información acerca de la relación dosis/respuesta, las condiciones de administración y posología, y el mecanismo de acción si es posible.

Los estudios farmacocinéticos deberán proporcionar una descripción de la absorción, distribución, metabolismo y excrección del fármaco haciendo especial mención a las características de los sujetos incluidos (voluntarios sanos, pacientes, grupos especiales con situaciones patológicas tales como insuficiencia renal o hepática, edad avanzada..etc) y las diferencias existentes entre el hombre y las especies animales utilizadas en los estudios pre-clínicos.

Deberán señalarse las posibles modificaciones de la acción farmacológica del fármaco por interacción con otros medicamentos, que se administren habitualmente de forma simultánea, con alcohol, cafeína, tabaco o nicotina. La relevancia clínica de estas interacciones guarda referencia

cruzada con el "Resumen de las características del producto" (Parte I. B).

Se realizará una evaluación de la disponibilidad cuando sea necesario demostrar la bioequivalencia de los medicamentos (en conformidad con el artículo 4, punto 8, incisos i), ii) e iii) de la D 65/65/CEE actualizada) ⁽⁵⁾.

Las manifestaciones clínicas sobre seguridad y eficacia del fármaco deben ser demostradas científicamente (Parte IV F). Para ello se indica la utilización de un diseño controlado aleatorizado que puede incluir métodos ciegos para minimizar sesgos (otro diseño debe justificarse), y una descripción del método estadístico (nivel de significación) empleado.

Se concede mayor valor a los datos sobre seguridad y eficacia en condiciones normales de uso, emitidos de forma independiente por varios investigadores (ya comentado) ⁽⁴⁾.

Se realizará una evaluación de la seguridad global y relativa. En el primer caso se mencionarán todos los acontecimientos adversos (inclusive las alteraciones de parámetros de laboratorio). En el segundo caso, será una evaluación relativa a la enfermedad objeto de estudio, enfoques terapéuticos, características particulares de los subgrupos de pacientes y los datos de toxicología y farmacología. Asi-

mismo, deben mencionarse las condiciones de utilización para disminuir la incidencia de reacciones adversas.

En el caso de vacunas y productos alérgicos deben realizarse estudios de control adecuados.

La información adicional (Parte IV G), debe incluir la información necesaria para demostrar que no es posible suministrar datos completos de calidad, eficacia y seguridad en las condiciones normales de utilización por impedimentos tecnológicos, razones deontológicas o baja incidencia de la indicación terapéutica (ej. "el resultado de la ciencia no permite proporcionar informes completos, o principios de deontología médica, comunmente admitidos prohíben recoger esta información").

En el caso de que se disponga de datos de farmacovigilancia (Parte IV H), se informará acerca de las características y el número de acontecimientos adversos, haciendo referencia al número de pacientes expuestos en los estudios realizados a escala mundial.

III.2.1.C. RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.

Este informe se basa en los datos de los Informes de Experto. Su contenido debe estar en conformidad con el punto

5.6 del artículo 4. bis de la D 65/65/CEE actualizada (ver cuadro No. 2.).

El perfil del producto, que debe preceder a cada Informe de Experto y cuya extensión es sólo de una a dos páginas, es un Resumen de la Características del Producto.

Las autoridades españolas exigen que el Informe del Experto se presente en español; la mayor parte de los países comunitarios aceptan este documento en inglés. Sin embargo, la documentación clínica puede presentarse en inglés o en francés, debiéndose adjuntar un resumen detallado en español.

III. 3. PUNTO DE VISTA EUROPEO: NORMATIVA G.C.P. ("GOOD CLINICAL PRACTICE").

Un ensayo clínico es un proceso extraordinariamente complejo, que ha de integrar por un lado, el más absoluto respeto al paciente y sus derechos, y por otro determinar si el medicamento es eficaz, además de seguro, en las condiciones de uso preconizadas.

Además, los resultados obtenidos en la investigación clínica constituyen en la actualidad, el factor decisivo para autorizar un nuevo fármaco como apto para el tratamiento

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

(Parte IB, Guía para los solicitantes)

<div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">1. Nombre del Laboratorio Farmacéutico</div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-top: 10px;">2. Composición</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>Composición cuantitativa y cualitativa de ingredientes activos y excipientes; en caso de medicamentos a base de hierbas, constituyentes con actividad terapéutica conocida, se deben utilizar las denominaciones recomendadas por la OMS, y en caso de no existir, el nombre común, o la descripción botánica o química.</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">5. Características clínicas</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>5.1 Indicaciones terapéuticas</p> <p>5.2 Contraindicaciones</p> <p>5.3 Acciones indeseables</p> <p>5.4 Precauciones especiales</p> <p>5.5 Utilización durante el embarazo y la lactancia</p> <p>5.6 Interacciones con otros medicamentos</p> <p>5.7 Posología y forma de administración para adultos y, en caso apropiado, para niños o ancianos</p> <p>5.8 Sobredosificación (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos)</p> <p>5.9 Advertencias especiales</p> <p>5.10 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas</p> </div>
<div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">3. Forma farmacéutica y vía de administración</div> <div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-top: 10px;">4. Propiedades farmacológicas</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>Propiedades farmacológicas y, en caso de que sea de interés para la utilización terapéutica del producto, propiedades toxicológicas y farmacocinéticas</p> </div>	<div style="border: 1px solid black; background-color: #f2f2f2; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">6. Características farmacéuticas</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>6.1 Incompatibilidades</p> <p>6.2 Periodo de validez (si es necesario tras reconstitución del producto)</p> <p>6.3 Condiciones especiales de conservación</p> <p>6.4 Naturaleza y contenido del envase</p> <p>6.5 Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico</p> </div>

Cuadro N°. 2 (Cap.III)

de procesos patológicos que, en ocasiones, afectan a amplios grupos de población.

Estos hechos han contribuido a que internacionalmente se promulgara un gran número de disposiciones legales destinadas a asegurar la correcta realización de los proyectos de investigación clínica.

Las primeras directrices Comunitarias (a las que nos referíamos en el capítulo II.3.2.), de carácter general, están organizadas en series de recomendaciones y orientaciones bajo "Notes for Guidance" publicadas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas.

La primera de ellas, aprobada en 1988, se titula "Recomendaciones para la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Europea" ("Recommended Bases for the conduct of Clinical Trials of Medicinal Products in the European Community"), que incluye los principios básicos y la mayor parte de la filosofía existente detrás de la idea conocida como normativa Buena Práctica Clínica ("G.C.P.").

El segundo documento, recientemente aprobado por el C.P.M.P., se titula "Normas de Buena Práctica Clínica en los Ensayos Clínicos de medicamentos en la Comunidad Europea" ("Good Clinical Practice for Trials of Medicinal Products in the European Community"), normalmente conocido

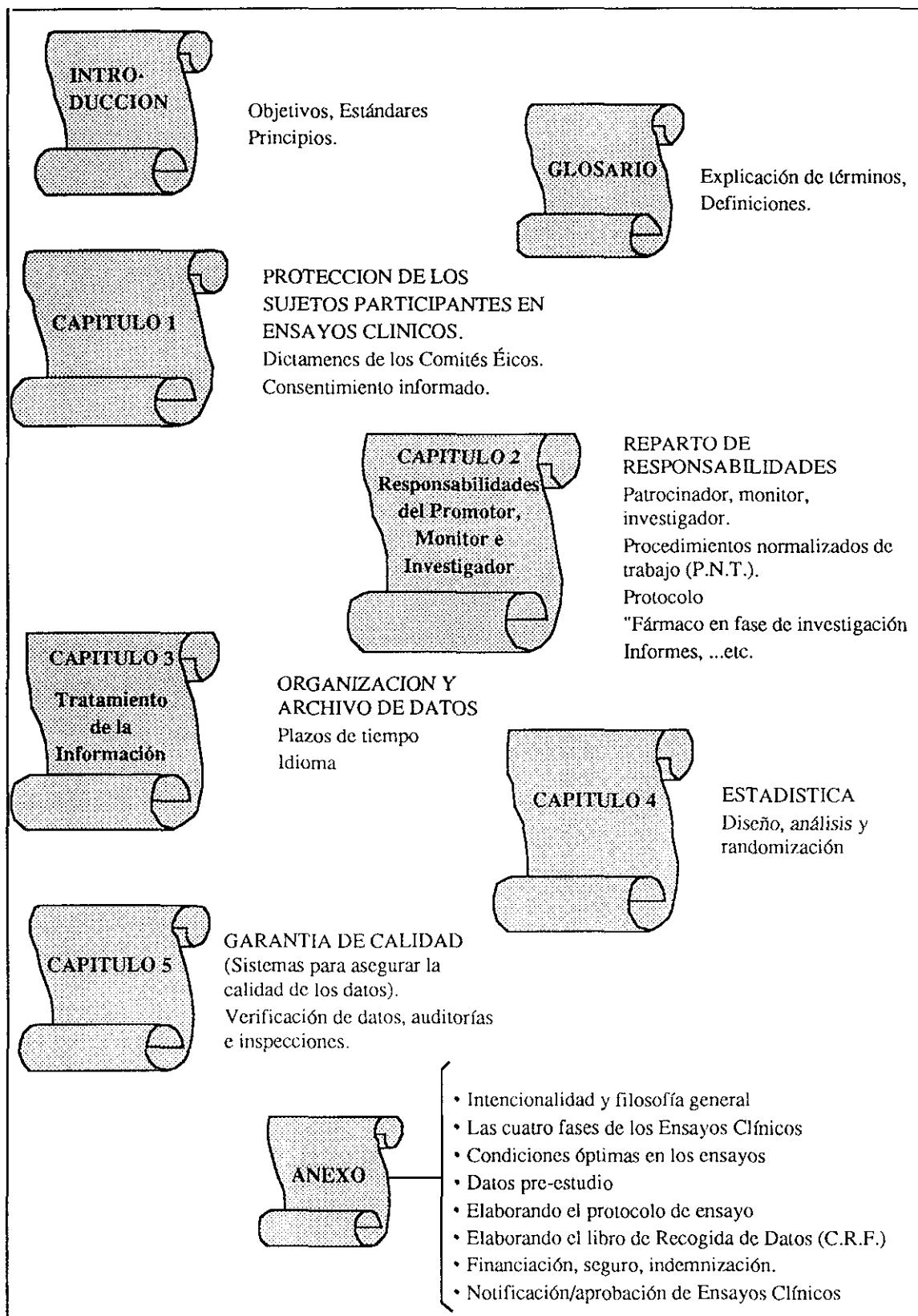
como documento E.C./G.C.P. Contiene una serie de requerimientos para la realización de ensayos clínicos y un anexo que abarca una buena parte de la primera publicación. El cuadro No.3. ⁽⁶⁾ presenta un resumen del contenido de las recomendaciones E.C./G.C.P.

Aunque el documento puede, hasta cierto punto, utilizarse como comprobante, más bien debe servir como directorio práctico y "espiritual". No se trata sólo de un recetario de instrucciones. Para ser apreciado en su totalidad debe ser entendido como una entidad en sí.

Un estudio detenido de este documento pone de manifiesto que, si bien la organización de los apartados podía haber sido otra, los más importantes problemas relacionados con los ensayos clínicos han sido considerados, como son los aspectos metodológicos y organizativos de las actividades implicadas en el curso de un proyecto de investigación clínica (cuadro No. 4.).

Actualmente la normativa E.C./G.C.P. ha dejado de ser una recomendación. Tras la publicación en el Diario Oficial de las Comunidades de la Directiva de la Comisión 91/507/CEE (D.O. No. L 270 de 19.7.91) las normativas G.C.P. han pasado a tener fuerza legal y vinculante para los Estados miembros. A partir de enero de 1992 (artículo 2.1) los ensayos clínicos deberán ser realizados observando los prin-

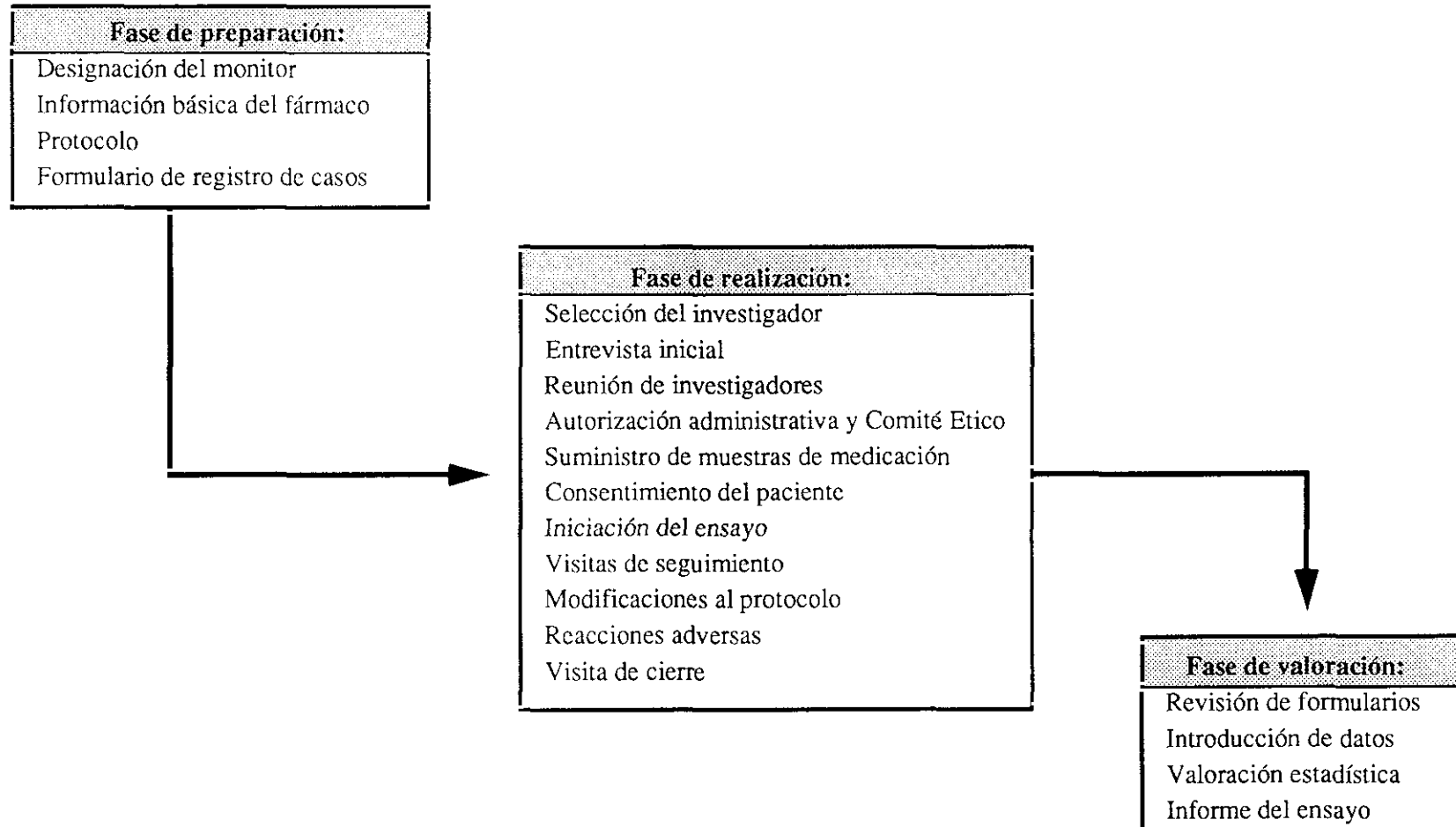
**RECOMENDACIONES EC/CPMP, JULIO 1990, BUENA PRACTICA CLINICA PARA LOS
ENSAYOS CON MEDICAMENTOS EN LA COMUNIDAD EUROPEA**



Cuadro Nº. 3 (Cap.III)

ESTRUCTURA BASICA DE UN ENSAYO CLINICO

(Cuadro Nº 4 Cap III)



cipios de G.C.P. en todos los países miembros de la Comunidad.

III.3.1. GESTACION DE LAS NORMAS G.C.P.

Como tantas otras iniciativas legislativas, la normativa G.C.P. (Buena Práctica Clínica) tiene su origen en U.S.A. como resultado de la provisión de fondos que la F.D.A. recibió para contabilizar posibles fraudes. El Comité del Senado Edward Kennedy revisó el informe de la auditoría realizada en el periodo 1972-1974 por la F.D.A. a investigadores clínicos, de forma que, asumiendo su honestidad, se averiguó actuación fraudulenta e incorrecta en muchos casos.

Se mencionaron casos como el de un investigador, que estaba tan preocupado por la exactitud de las hojas de recogida de datos de sus pacientes que se las llevó en unas vacaciones de pesca durante las cuales volcó el barco en el que navegaba.

Estas irregularidades detectadas llevaron a la propuesta de normas para investigadores y promotores en 1977 ⁽⁷⁾.

En relación a la denominación de "G.C.P." ó Buena Práctica Clínica, debe mencionarse que cuando en 1977 la F.D.A. pu-

blicó las primeras disposiciones acerca de las obligaciones de los promotores y monitores de ensayos clínicos (antes mencionadas) y en 1978 otras sobre obligaciones de los investigadores clínicos, es la industria farmacéutica americana quien adopta el término "Good Clinical Practice" para referirse a las mismas en su conjunto. Así se seguía la nomenclatura establecida por las llamadas "Good Manufacturing Practice" (G.M.P.), destinadas a asegurar la calidad en la fabricación de medicamentos.

Como ejemplo de Buena Práctica de Fabricación puede mencionarse que no se deben fabricar penicilinas y cefalosporinas en una misma instalación, dado el riesgo de contaminación de estas últimas por pequeñas cantidades de penicilina, las cuales pueden ser suficientes para determinar reacciones anafilácticas en pacientes previamente sensibilizados; las normas de G.M.P. prescriben que entre ambas instalaciones haya, por lo menos, una separación de cincuenta metros. El paralelismo entre esta norma, en cuanto a protección de pacientes, y la exigencia de que los acontecimientos graves o inesperados que se observen en el curso de un ensayo clínico deban ser comunicados a las autoridades sanitarias en un plazo inferior a 10 días, es evidente.

La F.D.A., no obstante, nunca ha utilizado la denominación "Good Clinical Practice" aunque, curiosamente, la misma ha

sido adoptada por diversas instituciones fuera de los Estados Unidos, como la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica ("Association of the British Pharmaceutical Industry" ó A.B.P.I.) en 1988 ⁽⁹⁾, el Ministerio de Sanidad francés ("Ministère Chargé de la Santé et de la Famille") ⁽⁹⁾ en 1987, el Consejo de países Nórdicos ("Nordic Council on Medicines") en 1989 ⁽¹⁰⁾ y la Comunidad Europea en 1989 ⁽¹¹⁾. En España la Ley del Medicamento adopta el término Buena Práctica Clínica (como veremos en el capítulo VI.4.).

III.3.1.A. PROPUESTA DE LA F.D.A.: G.C.P.

Los fraudes detectados por la F.D.A. llevaron a formular unas normas para Investigadores y Monitores en 1977 (mencionadas anteriormente). Aunque la F.D.A. no utilizó el término G.C.P., la normativa propuesta fue universalmente denominada como "Good Clinical Practice" (Buena Práctica Clínica) por analogía a la normativa "Good Manufacturing Practice" (G.M.P.) y "Good Laboratory Practice" (G.L.P.).

La analogía es real en el sentido de que la normativa propuesta se centra en la documentación, así como en evitar errores técnicos en estos procedimientos; sin embargo, la terminología es semánticamente incierta e induce confusión

e incluso indignación entre el colectivo médico que desconoce el origen del término.

Las normas G.C.P. tratan en gran medida de la supervisión a través de documentos del trabajo de una persona que se encuentra físicamente muy lejos, así como de la auditoría de los registros; esto no proporciona una mejor calidad asistencial a los pacientes.

Las recomendaciones Nórdicas y las publicadas por la A.B.-P.I. (Asociación de la Industria Farmacéutica Británica) utilizan un término más exacto: "Good Clinical Trial Practice" (Buena Práctica del Ensayo Clínico) y "Good Clinical Research Practice" (Buena Práctica de la Investigación Clínica) respectivamente.

III.3.1.B. LA F.D.A. ESTABLECE LAS INSPECCIONES.

La propuesta U.S.A. no se incluyó en el Título 21 del C.F.R. (Code of Federal Register) titulado "The Food and Drugs Laws" (Leyes en alimentos y medicamentos), como se sugirió en un principio. No obstante, la F.D.A. estableció un procedimiento de inspección y la Industria instauró procedimientos en cuanto a la documentación y monitorización adecuados. Subsiguientemente se produjeron muchas menos infracciones graves.

Lo que sí fue codificado en el Título 21 (Code of Federal Register 21) fueron Las Normas Para La Protección de Los Sujetos Humanos participantes en una investigación clínica (C.F.R. 21, part 50, "Protection of Human Subjects), basado en la Declaración de Helsinki y la provision para la constitución y funcionamiento de los Comités Éticos (C.F.-R. 21, part 56, "Institutional Review Boards"). Aún cuando la base de la normativa que establece las obligaciones de los patrocinadores e investigadores están recogidas en la parte 312 y 314 del C.F.R. 21, no tienen la claridad y precisión que es costumbre en la normativa U.S.A. Asimismo, tampoco establecen sanciones poderosas por incumplimiento.

III.3.1.C. PROGRAMAS DE VIGILANCIA.

Sin embargo, esto no evita en la práctica una observancia de ciertos estándares. La F.D.A. estudia e inspecciona todas las actividades inherentes a los ensayos clínicos, y los Programas de Vigilancia ó "Compliance Programs" ⁽¹²⁾, hechos para sus propios inspectores, pero a la disposición de todos, reflejan el nivel esperado como estándar en la realización de ensayos clínicos.

Como hemos mencionado antes, no existen sanciones legales importantes cuando se encuentra una desviación del estándar. El hecho de que un investigador pueda ser vetado para la realización de futuros estudios clínicos si éste no actúa conforme a lo estipulado en las normas G.C.P., tal y como contemplan los Programas de Vigilancia, es razón suficiente para garantizar que éstos mantendrán una disciplina correcta. Desde el punto de vista de la compañía patrocinadora, no existe sanción más efectiva que la posibilidad de que los estudios clínicos realizados se consideren como no aptos para proporcionar una "evidencia sustancial" a incluir en la solicitud de registro N.D.A. ("New Drug Application"), normalmente denominada información pivotal ("pivotal data").

Los auditores de la F.D.A. que inspeccionan la observancia de las normas G.C.P. son los mismos que realizan las funciones inspectoras de las normas G.M.P. y G.L.P.; antes de 1974 se mantenía la convicción de que tan sólo un médico podía inspeccionar a otro, pero actualmente la inspección es considerada como un acto puramente legal.

III.3.1.D. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

La introducción de consideraciones de carácter ético en cuanto al consentimiento informado y derechos de los suje-

tos participatentes en los ensayos clínicos en las normas G.C.P. estadounidenses es muy significativo. Sin embargo, el propósito fundamental de éstas debe ser interpretado como un ejercicio legal destinado a detectar resultados fraudulentos o inexactos.

El hecho de que estas puntualizaciones éticas fueran adoptadas sin la existencia de un debate abierto ni documentación previa que suele ser habitual - y originariamente sin normativa oficial ni interpretación posible para compañías extranjeras- hizo que las normas U.S.-G.C.P. actuaran como una barrera invisible, altamente efectiva, para el comercio.

Esta realidad fue reconocida por la propia F.D.A. como efecto no deseado y no beneficioso para el país. Así, en la reformulación del I.N.D. ("Investigational New Drug") ⁽¹³⁾ se menciona específicamente el reconocimiento de datos extranjeros como válidos.

Se mostró un gran entusiasmo por tal reconocimiento, pero la expectativa creada sobre estas concesiones por algunos observadores no se manifestaron posteriormente en la realidad. Las concesiones son importantes: el estudio puede ser realizado fuera de U.S.A. y no precisa de la autorización I.N.D. previa (informe exigido y necesario para la autorización N.D.A.). Pero sería sorprendente que la

F.D.A. admitiera cualquier tipo de relajación en los estándares G.C.P., y de hecho no es así; se ha discutido mucho sobre existencia de "renuncias" contempladas en el documento sobre márgenes permisibles, particularmente en relación con el consentimiento informado. Sin embargo, la palabra es "renuncia" y no favor, de forma que la sustitución del formulario del consentimiento U.S. informado por escrito, por el de cada país, está sujeto a que éste asegure la protección de los derechos del sujeto participante en la investigación clínica según estipula la Declaración de Helsinki. En cualquier caso la validación de todo dato obtenido fuera de U.S.A. está sujeto a:

- . extrapolación de los datos a una población demográficamente coherente con la de U.S.A.;
- . realización de los estudios por investigadores competentes;
- . validación de datos por la F.D.A. a través de inspecciones en el lugar, "in-situ", u otro medio apropiado.

La última condición debe interpretarse como crítica. Hasta el momento la F.D.A. no ha concretado lo que significa el utilizar otro medio apropiado para reconocer como aptos los resultados obtenidos fuera de U.S.A. Por otra parte, ha de afrontar graves deficiencias presupuestarias para auditorías. Estas limitaciones hacen pensar que una excesiva dependencia en datos obtenidos fuera de U.S.A. puede

conducir a algunos retrasos si no se contempla en el presupuesto del año en curso una provisión de fondos para cubrir la realización de inspecciones fuera de U.S.A.

De cualquier forma, la posibilidad de que, eventualmente, pudiera existir una fórmula que condujera al reconocimiento mutuo en cuanto a la validación de datos, aumenta el interés de estas especulaciones.

La armonización con las normas E.C./G.C.P. no parece ser el objetivo inmediato para alcanzar este reconocimiento, pero existen factores que apuntan a tal propósito. Se trata de los mismos factores que apoyan la armonización legislativa dentro de la C.E.:

- . la importancia de la investigación clínica y su gran coste;
- . la consideración ética de que no debe exponerse a población adicional a ensayos cuando exista suficiente información para emitir un juicio de valor sobre la seguridad y eficacia;
- . la creciente dificultad en obtener voluntarios para participar como sujetos de un ensayo clínico.

III.3.1.E. VALIDACION DE DATOS.

Ha de tenerse presente que la validación de datos se considera dentro del propósito de las normas y recomendaciones G.C.P., tan sólo como un factor más para contribuir al convencimiento de las autoridades sanitarias sobre la seguridad y eficacia del fármaco dentro de la documentación clínica del dossier de registro. Para que tal evidencia sea reconocida por las diferentes autoridades sanitarias, éstas fuerzan muchas veces a repetir las experimentaciones. Parece, por tanto, razonable considerar la validación de datos, ya que después de todo, la lógica puede aplicarse con más universalidad a la validación de datos que en muchas otras áreas del conocimiento.

III.3.2. ANTECEDENTES DEL DOCUMENTO E.C./G.C.P.

La idea básica que llevó a la elaboración de las recomendaciones europeas sobre G.C.P. ⁽¹¹⁾ se resumen en los siguientes cinco objetivos:

. Armonizar los requerimientos para la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Europea, eventualmente también para los sistemas de evaluación del diseño en los ensayos clínicos;

- . Asegurar que los datos generados son coherentes, correctos, reales y significativos;
- . Asegurar que los ensayos son diseñados y realizados siguiendo los máximos estándares éticos;
- . Mejorar el nivel científico en la investigación clínica en general;
- . Validación de datos de ensayos clínicos con U.S.A., Japón y otros países.

En relación con el último objetivo, cabe preguntarse por qué el C.P.M.P. no adoptó la normativa de la F.D.A. en materia de ensayos clínicos. Existen, sin embargo, varias razones para la elaboración de una normativa europea.

Primeramente, el sistema jurídico y legal a ambos lados del Atlántico es distinto. En segundo lugar, las diferencias en procedimientos administrativos y normativa en materia de medicamentos dentro de la propia Comunidad Europea son amplias, y la armonización deberá realizarse a través de normas de G.C.P. comunes. En tercer lugar, el proceso en sí mismo, por el que tales medidas normativas se elaboran, es parte necesaria dentro de su desarrollo.

Es importante el reconocer que consideraciones científicas, éticas y legales son expresadas de forma unificada en este documento, y que la armonización no es considerada

como un objetivo en sí misma, sino como parte de la mejora de la Salud Pública en general.

La calidad, considerada en todos sus aspectos, es tratada como un requerimiento fundamental, por lo que todos los procedimientos, documentos, datos, cálculos, etc., son objeto de verificación. Por tanto, las recomendaciones de G.C.P. deben ser reconocidas como un instrumento importante para la aplicación práctica de la garantía de calidad en la realización de ensayos clínicos.

Actualmente el documento E.C./G.C.P. ha dejado de ser una mera recomendación, pues la sección 4B de la D 91/507/CEE, le confiere la fuerza legal propia de toda directiva comunitaria.

III.3.3. APLICABILIDAD DE LA NORMATIVA E.C./G.C.P. AL ESTUDIO DE LOS FARMACOS EN SERES HUMANOS.

Desde que un fármaco es descubierto o sintetizado hasta que está disponible para su prescripción en un determinado país, suelen transcurrir más de doce años ⁽¹⁴⁾ durante los cuales se ha cubierto un largo proceso de evaluación tanto en animales de experimentación como en clínica.

En la actualidad se considera que los ensayos clínicos adecuadamente realizados, proporcionan los únicos fundamentos fiables para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos tratamientos ⁽¹⁵⁾. Incluso, se ha llegado a afirmar que los ensayos clínicos controlados suponen "la mejor manera de avanzar en el diagnóstico de la medicina"⁽¹⁶⁾.

Teniendo en cuenta que la mayor parte de los fármacos comercializados en los países occidentales proceden de la investigación desarrollada por la Industria farmacéutica ⁽¹⁷⁾, no es de extrañar que una de las mayores preocupaciones de ésta al iniciar la investigación de un nuevo fármaco en seres humanos, sea obtener unos datos, de seguridad y eficacia, de alta calidad, de modo que permita la elaboración de un dossier de registro que responda a los requerimientos exigidos por las autoridades sanitarias.

En este sentido, la normativa Buena Práctica Clínica constituye el elemento armonizador de criterios entre las autoridades sanitarias de los Estados miembros. Los principios de B.P.C. son aplicables a la realización y evaluación del diseño de los ensayos clínicos a lo largo de las distintas fases de investigación clínica de medicamentos.

III.3.3.1. FASES DE LA INVESTIGACION FARMACOLOGICA.

Generalmente se distinguen cuatro fases de investigación clínica en función de los objetivos perseguidos en el desarrollo clínico de medicamentos ⁽¹⁸⁾: estudios de fase I, fase II, fase III y fase IV, si bien no es posible establecer con precisión los límites divisorios entre las mismas.

Los ensayos de fase I son los primeros ensayos de un nuevo principio activo en el ser humano, generalmente voluntarios sanos, que previamente deberán haber otorgado su consentimiento por escrito ⁽¹⁹⁾. Su propósito ⁽²⁰⁾ es realizar una evaluación preliminar de la seguridad y establecer el perfil farmacocinético y farmacodinámico del principio activo en el hombre.

La investigación clínica farmacológica inicial, o ensayos clínicos de fase I, estudia la capacidad del hombre de tolerar fisiológicamente dosis variables del fármaco.

La determinación de la dosis inicial debe fundamentarse en los datos de la fase pre-clínica. Como una primera aproximación se suele administrar a voluntarios sanos un décimo de la dosis letal determinada en la especie más sensible. El fármaco se administra bajo supervisión del equipo investigador (del que se hablará más adelante) y se determi-

nan en el sujeto experimental todos los efectos subjetivos, así como los parámetros objetivos: función cardiovascular, respiratoria, hepática, hematológica, etc. Estos sujetos experimentales deben ser individuos sanos o bien pacientes con procesos estables que pueden beneficiarse con el fármaco en estudio. Si la primera dosis es bien tolerada se administra la misma cantidad a un número mayor de sujetos.

Si la tolerancia a esta primera dosis sigue siendo buena, se incrementa en proporciones logarítmicas o geométricas. Los regímenes de dosis múltiples deben basarse en información farmacocinética obtenida en el hombre y que incluya: a) velocidad de absorción, b) grado de toxicidad, c) datos sobre la eliminación del fármaco: metabolismo y patrones de excreción, d) concentración del fármaco en líquidos vitales.

La investigación clínica farmacológica expandida, o de fase II, consiste en estudios terapéuticos piloto. En esta fase se estima la dosis, eficacia y seguridad del fármaco en el hombre.

Su principal finalidad es comprobar la actividad del principio activo y valorar su seguridad a corto plazo en pacientes: a) demostrar si el nuevo medicamento es eficaz para una o más indicaciones clínicas, b) realizar una es-

timación inicial de la relación riesgo/beneficio, c) establecer la eficacia respecto a otros fármacos o métodos de tratamiento, d) valorar la reacción entre diferentes concentraciones del fármaco y sus efectos clínicos y, e) definir un programa de fase III.

En estos casos es conveniente realizar estudios multicéntricos para poder comparar en forma controlada un nuevo fármaco con un placebo o con otro fármaco, a fin de obtener un número grande de pacientes a corto plazo que permitan apoyar o rechazar la hipótesis de nulidad (existe o no diferencia entre tratamientos estudiados), así como evitar el sesgo en la interpretación de resultados por un solo grupo de investigadores o de pacientes.

Al final de la fase II, debe decidirse si el fármaco debe, o no, continuar el desarrollo como agente terapéutico. Por ello, es fundamental un sistema de garantía de calidad que asegure una correcta interpretación de los resultados proporcionados por este tipo de ensayos.

Los ensayos clínicos englobados en la fase III, o investigación clínica farmacológica extendida, comprenden grupos de pacientes más numerosos con el propósito de determinar la relación entre la eficacia de las formulaciones del principio activo y su seguridad a corto y a largo plazo,

además de comprobar su valor terapéutico relativo y absoluto.

Además, en esta fase deben obtenerse datos válidos acerca de la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas y las características especiales del producto, como interacciones medicamentosas o factores que puedan influenciar los resultados, tales como, la edad..etc.

Con el propósito de incluir criterios para obtener evidencias estadísticas acerca de la seguridad y eficacia, es preferible realizar ensayos controlados según un sistema aleatorio doble ciego, si bien, pueden ser aceptados otros diseños para estudios como los de seguridad a largo plazo.

Dado que en esta Memoria no pretendemos hacer un tratamiento metodológico de los ensayos clínicos, sólo haremos una muy breve referencia a los procedimientos utilizados para hacer posible la comparación entre grupos de pacientes (en grupos independientes o en bloques) y para evitar los sesgos psicológicos y de medición (estudios controlados y estudios no controlados) al diseñar un ensayo clínico.

En la comparación de grupos debe tomarse una decisión entre alternativas excluyentes: formar grupos independientes o bloques. Esta decisión depende de que los pacientes que

participan en el estudio sean más o menos homogéneos (deberán formarse grupos independientes) o por el contrario sean heterogéneos (deberán formarse bloques) en aquellas características que puedan influenciar o modificar los resultados del estudio. En este último caso existen dos variantes: a, cuando dos o más individuos forman un bloque, y b, cuando el bloque está formado por un solo individuo (estudios cruzados).

Por ejemplo, si queremos estudiar el efecto que tienen los tratamientos A y B en pacientes diabéticos, es necesario formar grupos con características similares de la enfermedad para que los grupos sean comparables y puedan obtenerse conclusiones objetivas. Considerando sólo tres variables de la enfermedad: edad (20 a 30 años, 31 a 40 años y 41 a 50 años), complicaciones (ausentes, existentes) y control de la diabetes (existente, inexistente) pueden formarse doce bloques. Obtenemos así agrupaciones de pacientes que difieren entre bloques, pero que son similares dentro de cada bloque. De esta forma, los tratamientos se asignan en forma aleatoria dentro de cada bloque y se comparan los pacientes de ese bloque entre sí.

En las enfermedades crónicas o recurrentes, en ocasiones es necesario comparar los efectos de diferentes tratamientos administrándolos alternativamente en forma aleatoria a cada sujeto. En este caso cada enfermo constituye un blo-

que y la unidad experimental son los periodos de tratamiento sucesivos de cada paciente. La asignación de las secuencias en las que se proporcionan los tratamientos por comparar se hace en forma aleatoria. En estos estudios cruzados el paciente funciona como su propio control. Estos estudios son particularmente útiles en la evaluación de tratamientos en padecimientos crónicos, cuando la población de interés está formada por pacientes atípicos o en aquellos casos en los que sólo se cuenta con una respuesta subjetiva.

Con el fin de evitar el sesgo de origen psicológico que afecta a la respuesta del paciente al tratamiento, así como el sesgo de observación y medición por parte del investigador, se utilizan estudios controlados con placebo. El diseño puede ser doble ciego, en el que el paciente ignora la terapia que está recibiendo y el investigador desconoce el tratamiento asignado al enfermo, o doble ciego/doble placebo en aquellos casos en los que no es posible igualar dos o más fármacos, ya sea, en la apariencia física, o en las pautas de administración o en la dosis. En este último caso se hacen tantos placebos como fármacos y se tratan todos los pacientes simultáneamente con un fármaco activo y con el o los placebos que imitan a los otros fármacos, de tal forma que ni el investigador ni los pacientes saben qué medicamento está recibiendo un paciente en particular.

Finalmente, los ensayos clínicos de fase IV, o estudio de fármacos existentes en el mercado, comprende ensayos realizados en las condiciones de uso especificadas en el resumen de las Características del Producto de la autorización de comercialización. Un requisito indispensable y diferenciador respecto a los estudios de fases I, II y III, es que el fármaco debe estar disponible para su utilización generalizada en la práctica clínica. Es en esta fase en la que se pueden conocer las respuestas a los siguientes puntos: a) reacciones adversas que ocurren sólo después de su uso prolongado y efectos colaterales o inesperado, b) datos de eficacia (datos comparativos frente a una amplia gama de tratamientos alternativos, examen de diferencias entre aquellos pacientes que responden y aquellos que no responden al tratamiento,..) que pueden ser utilizados para definir nuevos usos o acciones del fármaco previamente no identificados, y c) relación riesgo/beneficio e impacto en la relación beneficio y costo del uso del fármaco.

Podemos decir que la aplicabilidad de la normativa E.C./-G.C.P. (Buena Práctica Clínica) es necesaria durante todas las fases del desarrollo clínico de un fármaco, pues es el instrumento armonizador que permite presentar, a las autoridades sanitarias, los datos clínicos como resultados garantes de seguridad y eficacia de aquél en la documentación clínica del dossier de registro.

III. 4. ASPECTOS ESENCIALES DE LA NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C. ó G.C.P.).

Es lógico que una compañía que desarrolla su actividad en los Estados Unidos de América, o U.S.A., deba ajustarse al estándar definido por los Programas de Vigilancia de la F.D.A., de lo contrario estará fuera del mundo de la Investigación Farmacéutica. A primera vista parece que las compañías que estén ubicadas en Europa parecen tener más alternativas.

Sin embargo, si la compañía considera que el producto es sobresaliente y que merece la puesta en marcha de un programa de desarrollo clínico completo, la aplicación de procedimientos y práctica G.C.P. deberá comprender los factores comunes más exigentes de todas las normativas y recomendaciones en la materia.

Los aspectos considerados en la normativa G.C.P., pueden dividirse en dos grandes grupos: aspectos de carácter ético y de carácter científico-administrativo. Sobre todos estos aspectos, que citaremos a continuación, debe incidir la intervención de la Administración Sanitaria y de los Comités Eticos, quienes evaluarán cuidadosamente el protocolo metodológico presentado para asegurar que, reúne los

requisitos de una investigación científica, que va ser realizado por un equipo cualificado para evaluar las respuestas obtenidas, y para que los resultados que se obtengan sean en consecuencia, válidos y fiables.

III.4.1. ASPECTOS DE CARACTER ETICO.

Como ya mencionamos anteriormente (capítulo I), existen unos principios éticos fundamentales que son básicos en la ética general, y en particular, al hablar de la experimentación farmacológica.

Estos principios éticos fundamentales sirven de base para las normas éticas, entendiendo por tales, enunciados generales cuyo objetivo es indicar cómo deben respetarse estos principios en el desempeño de la experimentación clínica.

Así, la normativa G.C.P. recoge las normas éticas fundamentales que han inspirado las disposiciones internacionalmente aceptadas, y que se consideran como variables de seis normas éticas generales ⁽²¹⁾: 1) un buen diseño experimental, 2) investigadores capacitados y responsables, 3) relación favorable riesgo/beneficio, 4) elección equitativa de los sujetos, 5) consentimiento informado y 6) una compensación o póliza para el sujeto por daño causado durante el ensayo clínico.

Así por ejemplo, debe obtenerse el Consentimiento Informado del paciente, quien debe comprender lo riesgos que conlleva el estudio en su totalidad.

Hablando en términos realistas, éste debe obtenerse por escrito, pues con cualquier otro método sería más difícil ajustarse a la Declaración de Helsinki. Por otra parte, desde la perspectiva de un eventual reclamo de indemnidad, el documento escrito es la forma más efectiva de demostrar que el consentimiento fue obtenido de modo correcto.

También debe obtenerse la aprobación del estudio por un Comité Ético; las provisiones que hace la normativa estadounidense para los Comités consultivos ("Institutional Review Board", I.R.B.) deben ser respetados rigurosamente (C.F.R. 21, parte 56), si el ensayo va a ser aportado como evidencia sustancial para la F.D.A., o bien la composición y procedimientos de trabajo del Comité deben hacerse constar por escrito para poder obtener una dispensa por parte de la F.D.A.

Analicemos, a continuación, cuales son los principales aspectos de carácter ético que se plantean en el ensayo clínico:

1) Etica médica y ética social: El juicio sobre la necesidad médica y social de una investigación no es una decisión fácil. En ella deben tenerse en cuenta la satisfacción de determinadas exigencias como pueden ser la existencia de una razonable evidencia de eficacia acompañada de datos pre-clínicos suficientes para minimizar el riesgo, la existencia de motivaciones médicas para su empleo en cuanto a ventajas, beneficios esperados, inocuidad .., la existencia de una relación riesgo/beneficio que ofrezca un cociente adecuado.

La toma de decisiones debe recaer más que en el clínico en un Comité consultivo o Comité ético que se hará responsable con el investigador patentizando la necesidad médica y social de la investigación y que también valorará los restantes aspectos éticos, legales y metodológicos del ensayo propuesto.

El aspecto de responsabilidad legal del investigador no disminuye por el hecho de que exista una valoración y autorización externa, por lo que son muchos los países en los que se están instaurando los seguros de prácticas personales y reparaciones por posibles daños (aseguramiento del ensayo).

2) Etica del consentimiento informado y libremente expresado: Los sujetos de experimentación deben recibir una in-

formación sobre la misma, diseñada con la suficiente flexibilidad para que pueda compaginar la protección de los derechos humanos del sujeto y el avance de la investigación.

Es conveniente que exista un texto preestablecido con la información mínima a suministrar al paciente y en presencia de testigos, siempre que sea posible. Igualmente debe constar explícitamente la posibilidad de revocar en cualquier momento y sin expresión de causa, el consentimiento otorgado.

3) Etica contractual - Relación con el sujeto del ensayo: La tendencia es excluir cualquier remuneración o recompensa para lograr que cualquier sujeto que se preste a experimentación lo haga por razones humanitarias en interés de la comunidad. Sin embargo, la voluntariedad del sujeto del ensayo constituye un problema en el caso de las investigaciones en población sana y, aún más, en el caso de ensayos displacenteros.

La remuneración del sujeto se encuentra contemplada, siguiendo el reconocimiento implícito que hace el Comité de Expertos de la O.M.S. ⁽²²⁾ diciendo que, para que la recompensa no induzca a los sujetos a someterse a riesgos exagerados, se pedirá a personas ajenas a la investigación que examinen el protocolo y decidan sobre la procedencia

del estudio, prescindiendo de toda consideración de recompensa.

Aunque la remuneración exista en las investigaciones de fase I, no debe excluirse la concertación de un seguro que cubra los daños y perjuicios que pudiesen derivarse como consecuencia del ensayo.

4) Etica contractual - Relación entre promotor e investigador: Deben tenerse en cuenta dos aspectos que pueden dar lugar a conflicto ético; el de las condiciones económicas pactadas por las Instituciones en concepto de incentivos individualizados, y el de la divulgación y publicación de los resultados de los ensayos.

Frente al primero se establece un sistema de transparencia económica de la financiación del ensayo a través de los Comités Consultivos o Eticos. En cuanto al segundo, se intenta compaginar, en la preparación del informe final, la preocupación del promotor porque no sean divulgados precipitadamente aspectos que puedan ser objeto de secreto de patente, o de perjuicio para otras sustancias que tengan comercializadas y la obligación del investigador de dar a conocer los resultados ya sean favorables o desfavorables.

5) Etica del uso de placebos: El placebo responde al concepto de procedimiento terapéutico carente de actividad

específica para la situación clínica en que se aplica, que puede desencadenar una respuesta favorable mediada por mecanismos psicológicos que se designa como "efecto placebo". Su empleo en investigaciones clínicas debe considerar su necesidad y su justificación.

Desde el punto de vista de la necesidad, la confrontación de la sustancia a investigar con placebo debería ser obligatoria en los casos en que se investigue sobre patologías en las que se encuentre demostrada la existencia de respuestas favorables independientes de efectos farmacológicos, como sucede en aquellos que poseen un claro componente psicosomático: determinadas enfermedades psiquiátricas, neurológicas, úlcera gástrica, ..etc.

Desde el punto de vista de la justificación es claro que existen circunstancias en las que el uso del placebo no es lícito, cuando existen tratamientos de eficacia reconocida y cuando el proceso patológico es serio.

III.4.2. ASPECTOS DE CARACTER CIENTIFICO-ADMINISTRATIVO.

Dentro de los objetivos primarios de la normativa G.C.P., se encuentra el demostrar que el ensayo se ha efectuado de acuerdo con el respeto de las más estrictas normas científicas, además de éticas, para asegurar que los datos obte-

nidos permiten evaluar la calidad, seguridad, eficacia y las condiciones de utilización racional del nuevo fármaco ensayado.

Para ello, todo ensayo clínico debe ser programado siguiendo un método científico de experimentación ⁽²³⁾, según se esquematiza en el cuadro No. 5 ⁽²⁴⁾.

Al iniciar un proyecto de investigación científica, es imprescindible revisar toda la información científica relacionada con el mismo (publicaciones referentes al fármaco en estudio y al correspondiente grupo terapéutico, y referentes a informes de ensayos clínicos de características semejantes al proyecto que se desea desarrollar). Un resumen de estas publicaciones, podrá ser utilizado posteriormente como parte de la documentación de registro.

El paso siguiente consiste en la elaboración del protocolo del ensayo, cuyo fin es el de comprobar la veracidad de la hipótesis propuesta ⁽²⁵⁾.

El protocolo debe servir, tanto para responder a la pregunta que se haya planteado en la hipótesis, como para permitir comprobar la reproducibilidad de los resultados según las instrucciones que detalle para su realización. Por ello, una vez concluido el ensayo deberán tenerse en cuenta las desviaciones que hayan podido producirse. Por

EL METODO CIENTIFICO APLICADO A LOS ENSAYOS CLINICOS

DEFINICION DEL PROPOSITO DE ENSAYO	I	HIPOTESIS
HIPOTESIS: definición exacta de la finalidad		
DISEÑO DEL ENSAYO	II	ESCRIBIR PLAN DEL EXPERIMENTO: PROTOCOLO
Diseño Científico: <ul style="list-style-type: none"> • Elección de los pacientes • Tratamientos a evaluar • Evaluación de la respuesta 		D 91/507/CEE, Cuarta Parte, aptdo. B: Realización de los ensayos EC/GCP; Capítulo IV: Diseño experimental y Aleatorización y caracter ciego
REALIZACION DEL ENSAYO	III	ORGANIZACION
<ul style="list-style-type: none"> • Procedimientos y responsabilidades administrativas • Recogida de datos 		D 91/507/CEE, Cuarta Parte, aptdo. B: Realización de los ensayos <ul style="list-style-type: none"> • EC/GCP: Capítulo II: Responsabilidades • EC/GCP: Capítulo III: Tratamiento de los datos
ANALISIS DE LOS DATOS	IV	ANALISIS ESTADISTICO PARA EVALUACION DE LA HIPOTESIS
		D 91/507/CEE, Cuarta Parte, aptdo. B: Realización de los ensayos EC/GCP: Capítulo IV: Análisis estadístico
FORMULACION DE CONCLUSIONES	V	PUBLICACION DE LOS RESULTADOS
Resultados		D 91/507/CEE, Cuarta Parte, aptdo. C: Presentación de los resultados

Cuadro Nº. 5 (Cap.III)

otra parte, debe considerar los principios éticos que hemos comentado anteriormente, para reducir al máximo los riesgos a que se exponen los sujetos participantes en el ensayo.

En este sentido, los aspectos científico-administrativos se refieren tanto a los Procedimientos Normalizados de Trabajo (P.N.T. ó "S.O.Ps."), como a la documentación del ensayo y a las actividades de monitorización.

La documentación del estudio debe incluir un Manual de Referencia del Investigador sobre el fármaco en estudio, el Protocolo del Ensayo y las Hojas de Recogida de Datos, que deberán estar elaborados antes del comienzo del estudio tras haber sido aprobados internamente en la compañía y el Comité Ético.

Los P.N.T. (cuadro No. 6.), deben estar disponibles en el Departamento de Investigación Clínica para ser aplicados en cualquier situación que se presente y para utilizarse como control de las responsabilidades del personal en el transcurso de un ensayo clínico.

La monitorización del ensayo debe realizarse por los Asociados de Investigación Clínica ("C.R.A") de la compañía en el plazo de tiempo establecido, debiéndose informar a

PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO

ESTRUCTURA DE LOS P.N.T.

- Definición de la operación descrita
- Casos en que debe aplicarse el procedimiento
- Actividades a desarrollar, expuestas en orden cronológico.
- Responsables del desarrollo de dichas actividades.

P.N.T. de los procesos

- Elaboración de un protocolo.
- Aprobación de protocolos y formularios de registro de casos.
- Modificación del protocolo.
- Consentimiento del paciente.
- Comité Ético, relación con éste.
- Acontecimientos adversos.
- Valoración de las instalaciones.
- Normas de Monitorización del ensayo.
- Formularios de registro de casos.
- Informe de ensayo clínico.

P.N.T. administrativos

- Circulación y aprobación de documentos dentro del dept. de I+D y en relación con otros dept. del laboratorio.
- Orden de elaboración de muestras, codificación y etiquetaje de éstas.
- Importación de muestras.
- Determinación de presupuestos, honorarios para investigadores clínicos y disposiciones fiscales.
- Pólizas de seguro de responsabilidad para ensayos clínicos.
- Publicación de ensayos clínicos, autorización del laboratorio.

P.N.T. legislativos

- Obtención del permiso correspondiente
- Comunicación de efectos adversos
- Estructura y contenido de sección clínica de la solicitud de autorización E.F.
- Estructura y aprobación del prospecto
- Documentación relativa a las normas de B.P.C.

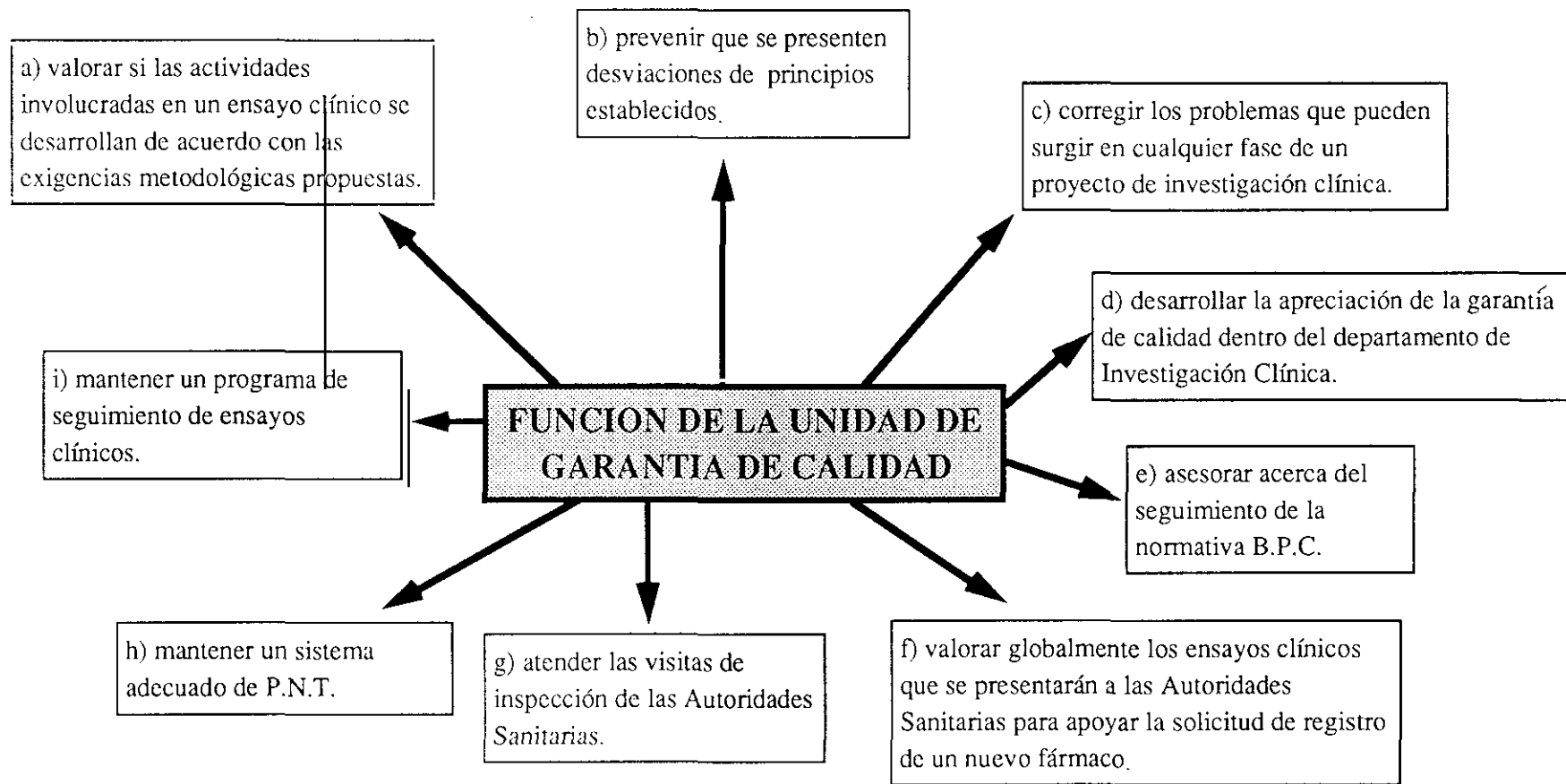
los investigadores por escrito de cualquier problema observado.

Los Investigadores deben mantener su propio archivo ante la eventualidad de una inspección por parte de las autoridades sanitarias competentes.

La unidad de Garantía de Calidad (Q.A.) debe validar la realización y documentación del estudio (cuadro No. 7.).

El archivo de toda la documentación (cuadro No. 8.) esencial del estudio debe mantenerse por parte del investigador (quince años tras concluir o interrumpirse el ensayo clínico) y promotor (durante el periodo de validez del medicamento).

Una actuación correcta en estas áreas supone que el Departamento Médico o de Investigación Clínica de una Compañía Farmacéutica se haya preparado para afrontar su propia inspección (auditoría interna) o la de sus investigadores por el inspector de una Autoridad Sanitaria (auditoría externa), en caso de ser necesario (cuadro No. 9.). Si la inspección es necesaria, ésta puede ocurrir después de haber transcurrido varios años tras la terminación del ensayo.



Cuadro N°. 7 (Cap.III)

RESPONSABILIDADES DE ARCHIVO

<u>Documento</u>		<u>Plazo</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Códigos de identificación del paciente 	INVESTIGADOR	15 años tras finalizar el ensayo
<ul style="list-style-type: none"> • Datos originales (excepto los códigos de ID del paciente) 	INVESTIGADOR	máximo tiempo que permita el centro hospitalario
<ul style="list-style-type: none"> • Protocolo (metodología, información básica del comparativo y placebo) • P.N.T. • Informes escritos sobre protocolo y los procedimientos • Manual del investigador • C.R.D. (cuaderno de recogida de datos) • Informe final • Certificado de Auditoria(s), cuando se disponga de él. 	PROMOTOR O PROPIETARIO DE LOS DATOS	Periodo de validez del medicamento

Cuadro Nº. 8 (Cap.III)

AUDITORIAS

AUDITORIA INTERNA

- Procedimientos Normalizado de Trabajo (PNT)
- Monitorización del estudio
- Formulario de registro de casos
- Introducción de datos en el ordenador
- Informe estadístico
- Archivo del Ensayo Clínico

AUDITORIA EXTERNA

- Fecha de inclusión en el estudio.
- Fecha del consentimiento del paciente.
- Diagnóstico
- Enfermedades concomitantes
- Criterios de inclusión
- Esquema terapéutico
- Medicación concomitante
- Resultados del análisis de laboratorio.
- Reacciones adversas.

CERTIFICADO DE AUDITORIA

- Autorización por parte de las autoridades Sanitarias
- Aprobación por parte del CEIC
- Modelo de consentimiento del paciente
- Registro de entrega de muestras
- Información básica del producto
- Protocolo de ensayo clínico y modificaciones

- Contabilización de muestras
- Formulario de consentimiento del paciente
- Aprobación del Comité de Ensayos Clínicos
- Disponibilidad de documentos (protocolo, modificaciones del protocolo, etc..) y del formulario de registro de casos
- Certificado de Control de Calidad del Laboratorio de análisis
- Informes de reacciones adversas

III.4.3. LAS PARTES IMPLICADAS EN LA REALIZACION DE UN ENSAYO CLINICO: EL PAPEL DEL FARMACEUTICO.

La investigación clínica, enmarcada en la investigación farmacéutica actual, viene determinada por una serie de componentes que la diferencian de los otros sectores productivos. El determinante principal lo constituye el haber pasado a ser desarrollada casi en su totalidad por el sector privado haciendo suyo el objetivo primario de la búsqueda competitiva de sustancias que puedan tener éxito comercial.

Al lado de esta investigación, la realizada en los organismos oficiales con fondos públicos, son una minoría (aún suponiendo inversiones considerables en investigaciones básicas sobre materias como el cáncer, desarrollo y control de vacunas, procedimientos o técnicas médicas y diagnósticos de vanguardia, .. etc). De estas investigaciones, si bien en ocasiones se han podido obtener novedades terapéuticas, lo cierto es que no se encuentran orientadas hacia la producción de nuevos fármacos.

Además de esto, la investigación actual desarrollada sobre la base de la comprensión de los mecanismos moleculares de la acción farmacológica y materializada con equipamientos complejos y procedimientos a menudo largos, se ha convertido en un proceso enormemente costoso que descansa en la

formación y el mantenimiento de equipos pluridisciplinarios de investigadores.

Como hemos expuesto anteriormente, la puesta en práctica de la normativa E.C./G.C.P. asegura un alto estándar en los aspectos médicos y éticos en un ensayo clínico, lo que es beneficioso para todas las partes implicadas: el sujeto participante, el investigador y el promotor, y en última instancia para las autoridades sanitarias que han de evaluar el perfil de eficacia y seguridad de un fármaco.

Sin embargo, las exigencias de la normativa G.C.P. o Buena Práctica Clínica recogida en el documento E.C./G.C.P., supone un considerable esfuerzo y mucho tiempo, ya que no sólo se ven afectados los monitores de ensayos clínicos, sino muy especialmente, los investigadores y patrocinadores para los que las Buenas Prácticas Clínicas tienen definidas una estricta serie de funciones y obligaciones.

En resumen, las exigencias básicas de Buena Práctica Clínica pueden concretarse en las que se citan seguidamente:

- . Información básica del fármaco en estudio.
- . Protocolo y formulario de registro de casos.
- . Investigador y Monitor adecuados.
- . Aprobación por Comité Ético y consentimiento informado.
- . Instalaciones clínicas adecuadas.

- . Monitorización correcta.
- . Registro de muestras.
- . Documentación del curso del ensayo.
- . Comprobación de los datos clínicos.
- . Procedimientos Operativos Estándard.

En cuanto a las partes implicadas con responsabilidades claramente especificadas por el documento E.C./G.C.P. en la realización de un ensayo clínico se citan a las siguientes figuras: Promotor, Monitor e Investigador.

PROMOTOR, se trata del individuo u organización responsable del comienzo, organización y financiación de un ensayo clínico. Su papel comprende las siguientes tareas:

- . Seleccionar un investigador adecuado.
- . Proporcionar al investigador documentación sobre el producto.
- . Notificar la realización del ensayo a las autoridades sanitarias o solicitar el permiso correspondiente
- . Proporcionar muestras del producto fabricadas según la normativa G.M.P., registrar su distribución y conservar una muestra de referencia.
- . Nombrar un monitor adecuadamente formado.
- . Disponer de colaboradores o comités responsables de coordinación, supervisión, proceso de datos y valoración estadística.

- . Comunicar los acontecimientos adversos graves según las disposiciones legales nacionales y comunitarias.
- . Proporcionar al investigador toda la información importante que se origine durante el desarrollo clínico del producto.
- . Elaborar el informe final del estudio.
- . Compensar a los sujetos del ensayo en caso de lesiones o fallecimiento.

El **MONITOR**, es una persona designada por el promotor para que sea responsable ante ellos de la supervisión y elaboración de informes sobre la evolución del ensayo, así como de la verificación de los datos.

El monitor deberá estar cualificado y poseer la suficiente experiencia que permita una supervisión adecuada del ensayo de que se trate. El monitor puede ser ayudado por asistentes técnicos específicamente formados en la recogida de la documentación y posterior procesamiento.

Sus responsabilidades básicas comprenden:

- . Actuar de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Trabajo (P.N.T.).
- . Asegurar que el investigador dispone de las condiciones adecuadas para realizar el ensayo.

- . Asegurar que todos los colaboradores han recibido toda la información necesaria.
- . Comprobar que las muestras y la documentación se conservan adecuadamente.
- . Ayudar al investigador a realizar todos los trámites legales necesarios e informar acerca de los resultados del ensayo.
- . Proporcionar al promotor un informe escrito acerca de todos los contactos establecidos con el investigador.

El **INVESTIGADOR**, es la persona responsable de la realización práctica de un ensayo y de la integridad, salud y bienestar de los sujetos durante el mismo.

Debe ser una persona adecuadamente cualificada y capacitada legalmente para practicar la medicina o la odontología, así como con formación y experiencia en investigación, en particular en el área clínica del ensayo propuesto, familiarizado con los conocimientos básicos y requisitos del estudio y con reconocido criterio de ética e integridad profesional.

La situación legal de las personas reconocidas para actuar como investigadores es diferente de unos Estados miembros a otros, sin embargo sus responsabilidades comunes son las siguientes:

- . Conocer las propiedades del producto en desarrollo clínico.
- . Asegurar la capacidad para desarrollar el ensayo clínico.
- . Proporcionar datos retrospectivos para asegurar el ritmo adecuado de inclusión de pacientes en el ensayo.
- . Proporcionar su curriculum vitae al monitor.
- . Firmar el protocolo aceptando cumplir las recomendaciones de Buena Práctica Clínica.
- . Solicitar la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica y de la Dirección de la Institución.
- . Informar adecuadamente a sus colaboradores.
- . Obtener el consentimiento de los sujetos del ensayo clínico.
- . Asegurar la correcta conservación de las muestras del producto a ensayar.
- . Conservar cuidadosamente la documentación del ensayo y velar para que las claves del tratamiento sólo se abran de acuerdo con lo previsto.
- . Registrar de forma adecuada los datos de los sujetos.
- . Informar adecuadamente al promotor en caso de acontecimientos adversos graves o inesperados.
- . Facilitar al promotor, al monitor y a las autoridades sanitarias toda la colaboración necesaria en caso de verificación, auditoría o inspección.
- . Proporcionar los resultados del ensayo al promotor.
- . Revisar y firmar el informe del ensayo clínico.

. Asegurar la confidencialidad de los datos de los sujetos.

III.4.3.1. EL PAPEL DEL FARMACEUTICO: ASPECTOS LEGALES.

Desde un punto de vista legal es importante tener presente que todas las personas implicadas en la realización de ensayos clínicos, independientemente del ámbito profesional del que vengan, deben conocer los principios establecidos en la normativa Buena Práctica Clínica (ó G.C.P.).

En este sentido hemos de señalar que la normativa comunitaria en ensayos clínicos no detalla específicamente al profesional que debe desempeñar las funciones de monitor o investigador. De hecho, es la normativa de cada Estado miembro en la materia, la que puede hacer alguna mención explícita a ello.

Sin embargo, podemos considerar dos vías generales de actuación en las que el papel del farmacéutico es importante.

En primer lugar, como parte directamente responsable de la realización del ensayo: investigador principal ó monitor. La segunda vía comprende, por un lado, el papel desempeñado a través del servicio de farmacia del centro, y por

otro, su participación como miembro del Comité Etico de revisión correspondiente.

Citaremos a continuación un caso significativo ocurrido en los Estados Unidos de America. La agencia americana Food and Drugs Administration reconoce al farmacéutico como investigador principal, siempre que colabore con él una persona capacitada para diagnosticar y tratar el proceso patológico implicado ⁽²⁶⁾; ahora bien, en algunos estados (como ha sido el caso en el estado de Massachusetts) los funcionarios de la correspondiente división de la F.D.A. excluían a todo profesional no-médico para desempeñar el papel de investigador principal.

Pues bien, a instancias de la Sociedad de Farmacéuticos de Hospitales, la división de la F.D.A. (en el citado estado de Massachusetts) se pronuncia reconociendo específicamente a cualquier profesional farmacéutico como susceptible de ser el investigador principal (firmante del protocolo del ensayo) en estudios clínicos ⁽²⁷⁾.

La eliminación de este obstáculo legal en el estado de Massachusetts (U.S.A.) refuerza, sin duda, la imagen del farmacéutico en su papel de farmacólogo clínico y no sólo como un mero dispensador de medicamentos.

Esta idea ha sido recogida también por otras instituciones ⁽²⁸⁾ donde se reconoce el papel cada vez más importante del farmacéutico como farmacólogo clínico.

Así, en los países desarrollados, la función tradicional de los farmacéuticos, que consistía en preparar las recetas, ha ido perdiendo importancia a raíz de la comercialización generalizada de especialidades farmacéuticas. Por eso se ha dedicado cada vez más a aconsejar a los enfermos sobre el uso de los medicamentos prescritos, a asesorarlos sobre productos para la automedicación, a completar en muchos casos, las orales, olvidadas o deficientes informaciones que el prescriptor da al paciente, y a suministrar a otros profesionales de la atención de la salud (incluidos los médicos) información farmacológica.

Esta ampliación de la función tradicional del farmacéutico es recogida no sólo por las instituciones sanitarias, sino también por la sociedad, que busca una mayor responsabilidad de los farmacéuticos en los problemas relacionados con la prescripción y dispensación de medicamentos.

Tal demanda queda ilustrada en una sentencia del Tribunal de Justicia de Gran Bretaña, a propósito del caso "Migril" que ocurrió en 1983 ⁽²⁹⁾. Con esta sentencia se reconoce que la reponsabilidad del farmacéutico va más allá de la exactitud con que dispensa una prescripción y llega hasta la

propia calidad y seguridad de dicha prescripción. Podemos decir que el farmacéutico clínico tiene obligación de proteger de los efectos yatrogénicos o tóxicos de los medicamentos, llegando incluso, si fuera preciso, a la denuncia pública de los riesgos que pueda suponer la introducción en el mercado de nuevos fármacos.

Ahora bien, el papel del farmacéutico reconocido oficialmente en la realización de ensayos clínicos, depende de lo dispuesto en la regulación vigente en la materia de los Estados miembros comunitarios. En general, el farmacéutico clínico está constantemente envuelto en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

Por una parte es un usuario de la investigación de los demás, en el sentido que debe evaluar críticamente la literatura médica y farmacéutica a fin de tomar decisiones informadas, que afectan directamente a su práctica profesional y que le son indispensables a los pacientes y profesionales sanitarios en cuestiones relacionadas a la utilización adecuada de nuevos fármacos.

Por otra parte, el farmacéutico clínico debe participar en la investigación y en el establecimiento de conocimientos fundamentales relativos a la actividad de nuevos fármacos en investigación para evaluar el efecto de decisiones terapéuticas alternativas y mejorar la terapéutica medica-

mentosa. Para ello, es fundamental su papel en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos, en el desarrollo y evaluación de formulaciones farmacéuticas nuevas, en la investigación de la biodisponibilidad de nuevos fármacos (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excrección), en la investigación de la farmacodinámica de nuevos fármacos y en la investigación de la toxicidad que garantice la seguridad del nuevo fármaco.

No debemos olvidar que la realización de ensayos clínicos en el ámbito hospitalario debe ser abordada de forma común y coordinada por el servicio de farmacia hospitalaria y el servicio de farmacología clínica. Esta colaboración se hace patente en su participación en los Comités Consultivos de ensayos clínicos. Esta es otra vía en la que el papel del farmacéutico, como experto en los diversos aspectos que atañen al medicamento, es importante para las actividades de investigación clínica.

Estos comités deben velar, como ya hemos mencionado con anterioridad, para que se cumplan las premisas legales, éticas y científicas establecidas no sólo en el protocolo, sino también a lo largo de la realización del ensayo clínico. Así, por ejemplo, deben velar porque la randomización se realice en las condiciones establecidas en el protocolo, preservándose generalmente la condición doble ciego del estudio. En este caso el farmacólogo, como experto

en metodología, puede determinar las condiciones en que debe realizarse la randomización ó asignación aleatoria de tratamientos, pero de nada servirá si el farmacéutico hospitalario no ha velado porque las muestras del fármaco en estudio y del control sean idénticas exteriormente y estén identificadas inequívocamente por una clave previamente pactada.

En nuestro país, la Ley del Medicamento (artículo 63, Promotor, monitor e investigador principal) introduce una modificación sustancial, respecto a la Orden Ministerial del 12 de agosto de 1982 (artículo 3), señalando que el investigador y el monitor deberán ser, respectivamente, profesionales sanitarios o simplemente profesionales capacitados con la necesaria competencia clínica.

Por tanto, se reconoce al farmacéutico como persona sanitaria suficientemente cualificada para desempeñar el papel de investigador o monitor, figuras que necesitarán, en todo caso, de una formación polifacética: compaginando no sólo conocimientos de tipo médico sino también en investigación científica, bioestadística y legislación, así como estar familiarizado con los métodos de coordinación y dirección de proyectos y con los aspectos comerciales de la industria farmacéutica.

En muchos países, como Holanda, Bélgica, Francia o España, la dispensación del fármaco en estudio está a cargo del servicio de farmacia del centro donde se está realizando el ensayo. En otros, y en general, en aquellos casos en que no existe un servicio de farmacia disponible en el centro es el propio investigador el que asume directamente la responsabilidad de registro de entregas y devolución de la medicación sobrante al promotor.

En nuestro país el Servicio de Farmacia está legalmente implicado en las actividades de investigación clínica. Forma parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (artículo 64.3, Ley 25/1990 del Medicamento) y, además, es el responsable de la custodia, conservación y dispensación de las muestras de fármaco destinadas a ensayos clínicos (artículo 3.5, Ley 25/1990 del medicamento).

III. 5. COROLARIO.

Debe tenerse presente que ni es posible ni es correcto el dividir la investigación clínica de fármacos en categorías independientes, aspectos científicos, éticos y morales ya que todos estos se encuentran estrechamente relacionados en el contexto de las solicitudes de registro de nuevos fármacos.

Así la última modificación a la D 75/318/CEE, realizada por la D 91/507/CEE (parte IV, Sección B.1 y C.1), ha constituido a la normativa G.C.P. en el instrumento armonizador para la realización de ensayos clínicos en la Comunidad Europea.

Uno de los objetivos que impulsaron el nacimiento de la normativa sobre Buena Práctica Clínica comunitaria (E.C./-G.C.P.), es el reconocimiento mutuo entre sus E.m. de la validez de los ensayos clínicos realizados en territorio de la Comunidad, y facilitar el reconocimiento de éstos por las autoridades Estadounidenses en las solicitudes N.D.A. (New Drug Application).

Los principios fundamentales de la normativa G.C.P. pueden dividirse en dos grupos: de carácter ético y de carácter científico-administrativo. Ambos grupos están concebidos para la consecución del registro del fármaco en estudio. Es decir, para obtener los datos que constituirán la documentación clínica del dossier de registro.

Las autoridades pretenden asegurar que la sociedad disponga de medicamentos cuya eficacia y seguridad haya sido suficientemente demostrada. En este sentido, la función de las autoridades sanitarias es, por una parte, proteger los intereses de los pacientes. Logicamente, esta protección debe extenderse también a los sujetos que participan en

los ensayos clínicos destinados a proporcionar dicha demostración de seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos. Por otra, deben asegurar que se está aportando una "evidencia sustancial" ⁽³⁰⁾ de la seguridad y eficacia del nuevo fármaco en la solicitud de A.C.

La protección de los pacientes participantes en un ensayo clínico (Capítulo I, E.C./G.C.P.) exige que:

- . el protocolo del ensayo clínico haya sido aprobado por un comité independiente de los intereses del promotor del ensayo y del propio investigador clínico, el cual recibe el nombre de Comité Institucional de Revisión (Ethical Committee) o Comité Ético de Ensayos Clínicos, y que
- . los sujetos participantes en el estudio hayan otorgado su consentimiento de forma libre, una vez informados adecuadamente acerca de los objetivos y de los riesgos del mismo, así como de las alternativas terapéuticas existentes, tal como prescriben las normas éticas internacionales (Declaración de Helsinki) ⁽³¹⁾.

Un tercer aspecto ético radica en la obligación de registrar y comunicar a las autoridades sanitarias todos los acontecimientos adversos que se observen en el curso de un ensayo clínico. El objetivo de esta medida es, por una parte, asegurar una adecuada valoración de la seguridad que ofrece el nuevo fármaco y, por otra, lograr que los

sujetos participantes en el ensayo no se hallen sometidos a riesgos mayores que los previstos inicialmente.

El segundo grupo de principios al que nos referíamos, está vinculado con la calidad científica del ensayo (Capítulo 4, E.C./G.C.P.) y los sistemas para asegurar la calidad de los datos (Capítulos 3 y 5, E.C./G.C.P.) ⁽³²⁾.

Los laboratorios farmacéuticos han tenido que introducir procedimientos internos de garantía de calidad para asegurar el cumplimiento de la normativa G.C.P. a lo largo del desarrollo clínico de un nuevo fármaco. Un solo error en la coordinación del ensayo clínico puede conducir a que sus resultados no sean aceptados como prueba sustancial para el registro del fármaco estudiado, lo que puede ocasionar, evidentemente, una significativa pérdida económica y, también, un retraso en el desarrollo temporal del proyecto, incluso de mayor importancia que aquella.

La garantía de calidad clínica está, generalmente, a cargo de un grupo de auditoría.

La finalidad de la "auditoría interna" es doble: comprobar la validez científica del proyecto de investigación clínica y verificar que el mismo se desarrolla de acuerdo con los P.N.T. establecidos por el laboratorio. En este sentido, la auditoría se extiende desde el protocolo del estu-

dio, pasando por el método de proceso electrónico de datos utilizado en la valoración estadística de resultados, hasta la exactitud del informe del ensayo clínico destinado a las autoridades sanitarias.

La finalidad de la "auditoría externa" es comprobar la autenticidad de los datos proporcionados por el investigador y cerciorarse de que el mismo cumple adecuadamente con sus obligaciones, tanto éticas como administrativas.

Como resumen a los dos grupos de principios, éticos y científico-administrativos, se delimitan las correspondientes responsabilidades derivadas para cada una de las partes implicadas (Promotor, monitor e investigador) -Capítulo 2, E.C./G.C.P.-.

En este sentido, la normativa comunitaria no señala específicamente el profesional que debe desempeñar las funciones de monitor o investigador. De hecho, es la normativa de cada Estado miembro en la materia la que puede hacer mención explícita a ello.

Sin embargo, el papel del farmacéutico es destacado. Por un lado, como parte directamente responsable de la realización del ensayo - investigador principal-, predominando entonces el ejercicio de farmacólogo clínico sobre el de mero dispensador. En segundo lugar, por el papel desempe-

ñado en el centro a través del servicio de farmacia, así como por su participación en la composición del Comité Etico de revisión correspondiente.

Podemos concluir diciendo que, las normas de Buena Práctica Clínica E.C./G.C.P., constituyen un sistema para comprobar que el estudio clínico se ha efectuado de forma adecuada, siguiendo criterios científicos estrictos y respetando los principios éticos internacionalmente aceptados.

C A P I T U L O I V

**IV. MARCO JURIDICO VIGENTE DE LA INVESTIGACION CLINICA EN
LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) DE LA COMUNIDAD EUROPEA
(C.E.).**

IV. 1. MARCO JURIDICO VIGENTE EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: ALEMANIA, BELGICA, DINAMARCA, FRANCIA, GRECIA, HOLANDA, IRLANADA, ITALIA, LUXEMBURGO, PORTUGAL, REINO UNIDO Y ESPAÑA.

IV.1.1. Alemania: legislación básica.

IV.1.2. Bélgica: legislación básica.

IV.1.3. Dinamarca: legislación básica.

IV.1.4. Francia: legislación básica.

IV.1.5. Grecia: legislación básica.

IV.1.6. Holanda: legislación básica.

IV.1.7. Irlanda: legislación básica.

IV.1.8. Italia: legislación básica.

IV.1.9. Luxemburgo: legislación básica.

IV.1.10. Portugal: legislación básica.

IV.1.11. Reino Unido: legislación básica.

IV.1.12. España: legislación básica.

IV. 2. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.

IV.2.1. Alemania.

IV.2.2. Bélgica.

IV.2.3. Dinamarca

IV.2.4. Francia.

- IV.2.5. Grecia.
- IV.2.6. Holanda.
- IV.2.7. Irlanda.
- IV.2.8. Italia.
- IV.2.9. Luxemburgo.
- IV.2.10. Portugal.
- IV.2.11. Reino Unido.
- IV.2.12. España.
- IV. 3. COROLARIO.

IV. 1. MARCO JURIDICO VIGENTE EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: ALEMANIA, BELGICA, DINAMARCA, FRANCIA, GRECIA, HOLANDA, IRLANADA, ITALIA, LUXEMBURGO, PORTUGAL, REINO UNIDO Y ESPAÑA.

Las legislaciones nacionales sobre ensayos clínicos pueden variar entre países y los requisitos son realmente distintos en cuanto a rigor y detalle.

El marco jurídico ⁽¹⁾ en que se encuadra la realización de ensayos clínicos en los Estados miembros de la Comunidad Europea (C.E.) es el siguiente:

IV.1.1. ALEMANIA.

IV.1.1.A. LEGISLACION BASICA:

Texto 1. Ley del Medicamento Alemana, del 24 de agosto de 1976 de la "Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), in der fassung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24, August 1976 (BGBl.IS. 2445, 2448), zuletzt geändert durch das Vierte Gesetz zur Änderung des Arzneimittel-gesetzes vom 11, april 1990 (BGBl. IS.717)".

Artículos básicos 40, 41, 42 y 67

IV.1.1.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 2, sobre G.C.P.: "Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos", Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud (equivalente a Ministerio de Sanidad), volumen 9, diciembre de 1987 ("Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln", Der Bundesminister für jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 9 Dezember 1987). Publicación en Boletín Oficial del Gobierno: Bundesanzeiger 243/30 Dezember 1987.

Texto 3, "Reglamento administrativo general de aplicación a las directrices sobre evaluación de medicamentos", Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud, volumen 14, diciembre de 1989 ("Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien", Der Bundesminister für jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, (BOH)- Vom 14 Dezember 1989").

IV.1.2. BELGICA.

IV.1.2.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Resolución real del 6 de junio de 1960, relativa a la fabricación, a la preparación y a la distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación, del Ministerio de Sanidad Pública y de la Familia, Boletín Ministerial, 22 de junio de 1960. ("6 juin 1960.- Arrêté royal relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, M. B. 22 juin 1960, Ministère de la Santé publique et de la Famille").

IV.1.2.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 2: Circular No. 368, "Directrices relativas a la preparación del dossier para la obtención de una Derogación de algunos artículos de la Real Resolución de 6 de junio de 1960 relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación para un medicamento destinado a ensayos terapéuticos, Ministerio de la Salud Pública y Medio ambiente, 26.10.89". ("Circulaire No. 368, Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicament et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques, Ministère de la Santé publique at de l'Environnement").

Otras normas relevantes en el ordenamiento de los medicamentos son las siguientes:

Texto 3: Ley sobre los medicamentos, del 25 de marzo de 1964, Boletín Ministerial de 17 de abril de 1964.

Texto 4: Real Resolución de 16 de septiembre de 1985, relativa a las normas y protocolos aplicables a ensayos de medicamentos para uso humano (modificada por la real resolución del 6 de julio de 1987).

Texto 5: Real Resolución del 3 de julio de 1969 relativa al registro de medicamentos, Boletín ministerial del 10 de julio de 1969, Ministerio de la Salud Pública y Medio ambiente (modificada el 16 de febrero de 1990).

IV.1.3. DINAMARCA.

IV.1.3.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Ley consolidada del Medicamento No. 327 de junio de 1975, ("The Consolidate Medicines Act.- Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines").

IV.1.3.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 2: Ensayos Clínicos con fármacos - Directrices Danesas para la notificación según la Ley del Medicamento, Ministerio de Sanidad, 1990 ("Clinical Trials of Drugs: Danish guidelines on notification according to the medicines act; The National Board of Health, 1990").

IV.1.4. FRANCIA.

IV.1.4.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 (Boletín Oficial del 22 de diciembre) modificado por la ley No. 90-86 del 23 de enero de 1990 (Boletín Oficial del 25 de enero), por la ley No. 90-549 del 2 de julio de 1990 (Boletín Oficial de 5 de julio de 1990) y por la ley Ley No. 91-73 del 18 de enero de 1991 con disposiciones relativas a la salud pública y a los seguros sociales (Boletín Oficial del 20 de enero de 1991) sobre **Protección de las personas que son sujeto de investigación biomédica.** ("Loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 -J.O. du 22 décembre 1988- modifiée par la loi No.90-86 du 23 janvier 1990 -J.O. du 25 janvier 1990-, et par la loi No. 90-549 du 2 juillet 1990 -J. O. du 5 juillet 1990-, et par la loi No. 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives á la santé

publique et aux assurances sociales -J.O. du 20 janvier 1991-: Protection des personnes qui se prêtent a des recherches biomédicales").

IV.1.4.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 2: Decreto No. 90-872 del 27 de septiembre de 1990 sobre la aplicación de la ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 modificada relativa a la protección de las personas que son sujeto de las investigaciones biomédicas y modificación del código de la sanidad pública (segunda parte: Decretos del Consejo de Estado), Boletín Oficial del 28 de septiembre de 1990. ("Décret No. 90-872 du 27 de septembre 1990 portant application de la loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique -deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat-; J.O. du 28 septembre 1990").

Corresponde a Artículos R.2001 a 2046.

Texto 3: Decreto 91-440 de 14 de mayo 1991 donde se definen las condiciones del seguro que los promotores de las investigaciones biomédicas deben suscribir según el artículo L. 209-7 del código de la salud pública, Boletín Oficial de 16 de mayo de 1991. ("Décret 91-440 du 14 mai 1991

définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L 209-7 du code de la santé publique -J. O. 16 mai 1991").

Corresponde a artículos R. 2047 a 2053.

Texto 4: Resolución del 7 de mayo de 1991 que fija las modalidades de pago de las tasas que han de satisfacer los promotores de investigaciones biomédicas, Boletín Oficial 12 de mayo de 1991. ("Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales -J. O. 12 mai 1991").

Texto 5: Resolución del 28 de septiembre 1990 determinando el número de los comités consultivos de protección de las personas que participan en la investigación biomédica de cada región, Boletín Oficial del 3 de octubre de 1990. ("Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région, J.O. du 3 octobre 1990").

Texto 6: Resolución del 26 de diciembre 1990 relativa a la cantidad máxima de indemnización que una persona puede recibir durante un mismo año por su participación en investigaciones biomédicas sin beneficio propio, Boletín Oficial del 9 de enero de 1991. ("Arrêté du 26 décembre 1990

relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, J.O. du 9 janvier 1991").

Texto 7: Resolución del 27 de diciembre 1990 relativa al importe de la tasa fijada para los promotores de investigaciones biomédicas, Boletín Oficial de 9 de enero de 1991. ("Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales, J.O. du 9 janvier 1991").

Texto 8: Resolución del 14 de febrero 1991 relativo al formulario de declaración de intención para el ensayo de un medicamento o de un producto similar, Boletín Oficial 6 de marzo de 1991. ("Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé -J. O. 6 mars 1991").

Texto 9: Resolución del 14 de febrero de 1991 relativo al formulario de declaración de un efecto grave susceptible de ocurrir en una investigación biomédica de un medicamento o de un producto similar, Boletín Oficial 6 de marzo 1991. ("Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effect grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé -J. O. 6 mars 1991").

Texto 10: Buenas Prácticas Clínicas, recomendaciones a los promotores y a los investigadores de ensayos clínicos de medicamentos, Boletín Oficial No. 87-32 bis. ("Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, B.O. No. 87-32 bis").

IV.1.5. GRECIA.

IV.1.5.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Decisión Ministerial (No. A6/10983/84) sobre ensayos clínicos, Ministerio de Salud y Bienestar, E.O.F. (Organización Nacional de Medicamentos), Atenas 12 de diciembre de 1984.

IV.1.6. HOLANDA.

No existe una legislación específica en Ensayos Clínicos. En octubre de 1991, existía un Borrador de proyecto de Ley sobre "Reglas relativas a las experimentaciones médicas"⁽²⁾.

IV.1.7.IRLANDA

IV.1.7.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1. Ley de Control de Ensayos Clínicos: Ley para el control de la administración de una o más sustancias o preparaciones a humanos con el propósito de comprobar los efectos (farmacocinética inclusive) en personas en las que la administración de tales sustancias o preparaciones puede ocasionar un efecto farmacológico o perjudicial, de la actuación de Comités Eticos en esta materia y otros asuntos relacionados con estas materias, 22 de diciembre de 1987 ("Control of Clinical Trials Act, 1987, 22nd December, 1987; No. 28 of 1987").

Texto 2. Ley de Control de Ensayos clínicos y medicamentos, 1990: Ley por la que se modifica y amplía la Ley de Control de Ensayos Clínicos, 1987, para la inmunidad legal del N.D.A.B. en el ejercicio de sus funciones y asuntos relacionados ("Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990, 11th july, 1990; No. 17 of 1990").

IV.1.7.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 3: Orden S.I. No. 321 de 1988, en aplicación de la Ley de Control de Ensayos Clínicos de 1987. ("Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988 (Statutory Instrument No. 321 of 1988").

Texto 4: Directrices para las solicitudes de realización de Ensayos clínicos, febrero de 1991, National Drugs Advisory Board (NDAB). ("Guidelines for applications for clinical trials investigations of medicinal products for human use., February 1991 published by National Drugs Advisory Board").

IV.1.8. ITALIA.

IV.1.8.A. LEGISLACION BASICA.

La disposición bajo la que se ampara la experimentación con nuevos fármacos en el hombre, se refiere al artículo 1, párrafo segundo, apartado "L" de la Ley No. 519 ⁽³⁾, de 7 de agosto de 1973, modificada por:

. Circular No. 77, Roma 6.9.1975, Ministerio de Sanidad, Dirección General del Servicio Farmacéutico. "Normas para la realización de la experimentación clínica de los medicamentos"; (Texto 1).

. Decreto Ministerial del 28.7.1977 "Regulación para certificar la composición y seguridad de nuevos fármacos antes de ser experimentados en el hombre", Gaceta Oficial de la República Italiana No. 216, de 9.8.1977; (Texto 2).

Texto 3. Gaceta Oficial de la República Italiana No. 139, del 15 de junio de 1992, Normativa de Buena Práctica Clínica. Es la traducción oficial de la normativa E.C./G.CP.

IV.1.9. LUXEMBURGO.

No existe legislación específica en Ensayos Clínicos.

IV.1.10. PORTUGAL.

IV.1.10.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Decreto ley No. 72/91 por el que se regula la introducción en el mercado, fabricación y comercialización de medicamentos de uso humano, Diário de la República No. 33, serie I-A; Ministerio de la Salud, 8 de febrero de 1991.

IV.1.11. REINO UNIDO.

IV.1.11.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Ley del Medicamento de 1968, Capítulo 67, Parte II, artículo 31-39. Se refiere a "Ensayos clínicos y pruebas con medicamentos en animales"

IV.1.11.B. LEGISLACION COMPLEMENTARIA.

Texto 2: Orden de medicamentos de 1981, (S.I. 1981, No. 164).

Entró en vigor el 11 de marzo de 1981 y contiene las premisas bajo las que una compañía puede conseguir la exención (C.T.X.: "Clinical Trial Exemption") de obtener un C.T.C. ("Clinical Trials Certificates"). Este procedimiento está explicado en "Medicines Act Leaflet 62" (M.A.L. 62).

Texto 3: Directrices para la solicitud de los Certificados de Ensayos Clínicos (C.T.C.: "Clinical Trials Certificates") y Exenciones del Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.X.: "Clinical Trial Exemption"), actualizada en abril de 1985 (M.A.L. 4).

Texto 4: "Medicines Act Leaflet 2" (M.A.L. 2), Directrices para la solicitud de registro, 1990.

Texto 5: Recomendaciones sobre Buena Práctica de Investigación Clínica, A.B.P.I. (Asociación Británica de la Industria Farmacéutica) marzo 1988.

IV.1.12. ESPAÑA.

IV.1.12.A. LEGISLACION BASICA.

Texto 1: Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (B.O.E. num. 306, de 22 de diciembre de 1990); Título Tercero: "De los ensayos clínicos".

Texto 2: Circular No. 39/91, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de fecha 26 de noviembre de 1991, sobre directrices para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el sistema español de farmacovigilancia (OFI/5/92, Farmaindustria).

Texto 3: Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y prepara-

dos medicinales (B.O.E. num, 108, 6 de mayo de 1978).

Texto 4: Orden del 3 de agosto de 1982, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos (B.O.E. num. 192, 12 de agosto de 1982).

Texto 5: Proyecto de Real Decreto por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, Borrador de 28 de octubre de 1992.

IV. 2. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS EN MATERIA DE ENSAYOS CLÍNICOS.

Actualmente existen diferencias en los requisitos establecidos por las legislaciones nacionales de los E.m. de la Comunidad Europea. Estas diferencias se refieren, en general, a la intervención administrativa, documentación y notificación para la realización de ensayos clínicos.

A continuación expondremos el entorno de los ensayos clínicos configurado por las normativas en vigor (mencionadas en el apartado anterior) en cada uno de los doce E.m. Comunitarios.

IV.2.1. ALEMANIA.

La ley alemana del medicamento (referido anteriormente como texto 1) contiene varios artículos en relación directa con los ensayos clínicos ⁽⁴⁾. En primer lugar, el Capítulo séptimo referido a la "protección de las personas durante la experimentación clínica" que consta de los artículos 40 ("Requisitos generales"), 41 ("Requisitos especiales") y 42 ("Excepciones"). En segundo lugar, el Capítulo doce referido a las actividades de "Supervisión", artículos 64 ("Desarrollo de la Supervisión") y 67 ("Obligación de notificación previa").

La norma de mayor rango jurídico, Ley Alemana del Medicamento, establece sin mucho detalle el marco general para la realización de ensayos clínicos. De esta forma delega en otras instituciones, de carácter profesional u autoridades competentes (gobiernos locales organizados por regiones denominadas Länders) el desarrollo práctico de este marco jurídico.

En 1987, el Ministerio Federal de la Salud ⁽⁵⁾ adopta oficialmente (publicación del texto referido anteriormente como 2 en el Boletín Oficial del Gobierno: Bundesanzeiger 243/30, Dezember, 1987) los "Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos". El propósito

de estas recomendaciones G.C.P., según el propio texto legal, es el de: 1) armonización de las recomendaciones publicadas por diversas asociaciones (no oficiales); 2) mejorar la protección de los derechos de los sujetos participantes, voluntarios y pacientes; 3) mejorar la calidad de la documentación que avala los resultados de los ensayos clínicos; 4) concretización del contenido de un protocolo, según artículo 40 ⁽⁶⁾ de la Ley Alemana del Medicamento; 5) para que estos principios sean aplicados por todas las personas que participan en los Ensayos Clínicos (Autoridades e Industria farmacéutica).

La intervención principal realizada por la "B.G.A." consiste en la asignación de un "número de depósito" al fármaco en estudio ⁽⁷⁾. Por otro lado, se conceden a las autoridades regionales competentes organizadas por Länders, gobiernos locales de distrito y colegios médicos ó "Länder Arztekammer", competencias en materia de intervención administrativa.

Así, en virtud del artículo 64 de la Ley, corresponde a la autoridad local del distrito la realización de inspecciones tanto de las instituciones, como de las actividades referentes a la realización de ensayos clínicos. Asimismo, debe ser notificada con anterioridad a la realización de un ensayo clínico (art. 67 de la Ley) por el promotor. Por su parte, los Colegios Médicos de los Länders, regulan a

través del "Código de la profesión médica" ⁽⁹⁾ el funcionamiento de los Comités de revisión institucional. El dictamen del Comité es previo a la realización del ensayo clínico correspondiente.

Además, la Ley del medicamento alemana al hacer mención a las actividades de evaluación y autorización de comercialización de medicamentos (artículo 26: "Evaluación de medicamentos" y artículo 22, párrafo 2, puntos 1 al 3: "Autorización de comercialización"), sirve de base para el desarrollo de normativas legales que regulan la realización de ensayos clínicos con mayor detalle.

Así, en 1989 se publica el texto referido aquí como No. 3 ⁽⁹⁾, que recoge en el capítulo cuarto (Ensayos Clínicos) la documentación a presentar en apoyo de los resultados de las experiencias clínicas. En la sección A de éste Capítulo (Requisitos generales y documentación) recoge la necesidad de ajustarse a los principios de Buena Práctica Clínica (G.C.P.) para la planificación, realización, análisis y documentación de los ensayos clínicos.

Como marco general, la Ley Alemana del medicamento establece que la información de apoyo sobre el fármaco en estudio (pre-clínica y clínica disponible ó "ECRP", del inglés "Early Clinical Registration Package") debe ser enviada al B.G.A. (Agencia Federal de la Salud), quien dele-

ga parte de sus responsabilidades en el Paul Ehrlich Institute, y la información farmacotóxica debe ser entregada al investigador. No se exige autorización, sino número de depósito solamente. Sin embargo, dicho número constituye, junto con el compromiso del investigador, un pre-requisito para someter a revisión del Comité Ético los protocolos de estudio individuales. Aunque no se mencionan a los Comités Éticos como tales, éstos están establecidos por universidades, grandes hospitales y por los colegios médicos del Lnder. La experiencia previa del investigador principal es necesaria, además, el consentimiento preferiblemente por escrito, seguro de indemnidad y facilidades de inspecci3n son consideradas. Existen recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica, publicadas oficialmente.

IV.2.2. BELGICA.

Las actividades de investigaci3n clínica no estn sujetas a ninguna normativa legal específica, si bien, debe solicitarse una derogaci3n eximente (en virtud del artículo 43 ⁽¹⁰⁾ de la Real Resoluci3n del 6 de junio de 1960) de los requisitos de autorizaci3n administrativa establecidos, en virtud de los artículos 2 y 3 -§1 7^o ⁽¹¹⁾ de la misma Real Resoluci3n.

El artículo 43, prevé que el Ministro de Salud pueda, a petición y bajo la responsabilidad del solicitante, dispensarle de las obligaciones de la mencionada Resolución cuando se trate de un medicamento nuevo destinado a ensayos terapéuticos.

El procedimiento para solicitar la Derogación, está establecido en la Circular No. 368, del Ministerio de Salud Pública y Medio ambiente, tal y como se cita en ésta: "Objeto: Directrices relativas a la preparación del expediente para la obtención de una derogación de algunos artículos de la Real Resolución del 6 de junio de 1960, relativo a la fabricación, a la preparación y a la distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación para un medicamento destinado a ensayos terapéuticos".

La solicitud, acompañada de una muestra de la medicación, deberá enviarse a la Inspección de Farmacia en el Ministerio de Sanidad. Entre otros datos, mencionados en la Circular ⁽¹²⁾, debe incluirse un resumen de los datos farmacéuticos y aceptación del investigador. Asimismo, se establece que la dispensación de la medicación en estudio se haga por personas autorizadas, farmacéuticos, oficinas de farmacia y aquellos médicos autorizados a tener depósito de medicamentos ⁽¹³⁾.

IV.2.3. DINAMARCA.

La "Parte 5" de Ley danesa del Medicamento ⁽¹⁴⁾ establece la forma de intervención administrativa prevista en la dispensación de productos farmacéuticos con fines específicos para la investigación clínica.

Según establece el artículo 24 de la Ley del Medicamento danesa, los Ensayos Clínicos han de ser notificados, firmando conjuntamente el investigador y la compañía fabricante, al Ministerio de Sanidad y éste confirmar su recepción antes de poder comenzar. Asimismo, éste podrá, en virtud del artículo 24-(2) de la Ley, fijar, suspender o modificar las condiciones de realización del ensayo.

Asimismo, se establece ⁽¹⁵⁾ la obligación del investigador de comunicar al Ministerio de Sanidad cualquier efecto adverso grave de forma inmediata y de remitir un informe de los resultados finales del estudio.

Sobre la base legal del artículo 24 de la Ley, el Ministerio de Sanidad establece las directrices para la notificación de realización de ensayos clínicos. En estas directrices se establece la documentación y formato de la notificación conjunta ⁽¹⁶⁾, que incluye un formato preestablecido de protocolo (de 11 puntos). También se especifican los principios básicos sobre el consentimiento informado del

paciente o voluntario sano, si bién no es preciso incluir la hoja de consentimiento informado con la notificación.

Modificaciones, finalización temprana o interrupción del protocolo deben ser notificadas, siendo preciso en el último caso no comenzar de nuevo el ensayo hasta haber recibido la aceptación por parte del Ministerio de Sanidad.

Sin embargo, el acuse de recibo de la notificación por parte del Ministerio de Sanidad no excluye al investigador y fabricante del fármaco de las responsabilidades derivadas de daños ocasionados a los sujetos del ensayo. Es más, la autoridad sanitaria queda excluída de toda responsabilidad pues se indica ⁽¹⁷⁾ que dicha autoridad no emite una autorización propiamente dicha.

Asimismo, en estas directrices (del Ministerio de Sanidad, 1990) cita como "Recomendaciones" la normativa G.C.P. de la Comunidad Europea y como bibliografía adicional las recomendaciones Nórdicas sobre Buena Práctica Clínica. Este proceder afirma la línea de la reglamentación puramente administrativa de la investigación clínica en este país.

IV.2.4. FRANCIA.

En Francia la norma jurídica de mayor rango es la ley 88-1138, denominada también ley de Huriot o ley para la protección de los sujetos participantes en investigaciones biomédicas. Esta ley establece en su articulado las bases fundamentales de la intervención administrativa en materia de ensayos clínicos, así como especifica la observancia de los principios éticos (consentimiento del paciente, Comités Consultivos para la protección de las personas) y científicos fundamentales.

Además, existe un extenso cuerpo legislativo compuesto por normas de rango inferior que, en forma de decretos o actos del Consejo, regulan con mayor detalle algunos de los conceptos articulados en la ley de Huriot ⁽¹⁸⁾.

Existe diferenciación legislativa entre Ensayos Clínicos en pacientes y en voluntarios ó sujetos para los que no se derive un beneficio individual directo (Art L. 209-14 a -18), destacando la existencia de límites de participación simultánea en más de un ensayo, periodo de exclusión obligatorio y compensación económica en un mismo año para un sujeto. Asimismo, se establece la designación por las autoridades sanitarias ("autorización por el ministro encargado de la Sanidad") de los centros para la realización de estos ensayos clínicos, de forma que reunan las condicio-

nes materiales y profesionales compatibles con los imperativos de seguridad de los sujetos. Existe para ello un "Registro Nacional de los sujetos que participan en investigaciones biomédicas, sin beneficio individual directo", que es administrado por el ministro encargado de la sanidad (Art. R. 2039).

El promotor deberá, según el Art L 209-12, realizar una Notificación de Intención para realizar Ensayos Clínicos dirigida al Ministerio de Sanidad. En ella constará la información especificada en los formularios de la Orden del 14 de Febrero de 1991 ⁽¹⁹⁾ y Formulario CERFA No. 65-0042 (re. R. 2034, R. 2035) de la Ley No. 88-1138 de 20 de diciembre actualizada por modificaciones posteriores, junto con el dictamen emitido por el Comité consultivo sobre el Ensayo Clínico .

El dictamen del Comité Consultivo debe ser solicitado por el investigador -principal ó coordinador- (Art L. 209-12, primero y segundo párrafo) en su correspondiente área geográfica ⁽²⁰⁾, haciendo constar la información especificada en el R. 2029. Las disposiciones precitadas no prevén más que una sólo solicitud (dictamen) por proyecto. En particular, la solicitud obtenida por el investigador coordinador de un estudio multicéntrico es válida para el conjunto de éstos, cualquiera que sea la localización sobre el territorio francés.

Es decir, existe una información mínima obligatoria que el promotor debe suministrar en la Notificación de todo ensayo clínico especificada en R. 2032 y, además, una información específica adicional según se trate de ensayos con medicamentos o productos similares (según R. 2033), ensayos con materiales médico-quirúrgicos e instrumentos diversos (según R. 2034), y finalmente, en otras investigaciones biomédicas (según R. 2035). Toda modificación del proyecto de investigación que afecte de manera sustancial la información comunicada con anterioridad (afecten a la seguridad y garantías de los sujetos participantes..), será objeto de solicitud de un dictamen complementario (R. 2030) y de comunicación complementaria (R. 2037) al Comité y al Ministerio de Sanidad respectivamente.

El comienzo de la investigación es inmediato una vez que el investigador cuenta con el dictamen favorable del Comité Consultivo por escrito. Si el dictamen es desfavorable, el Comité se lo comunicará al Ministerio (art. L. 209-12, tercer párrafo). Sin embargo, si el promotor y el investigador desean continuar con la investigación ⁽²¹⁾ no podrán hacerlo sin un retraso de dos meses a contar desde la recepción de la Notificación de intención por parte del Ministerio de Sanidad ⁽²²⁾. Este retraso, permitirá a este último examinar el proyecto, y en caso de riesgo para la

salud pública o de no respetar la ley, prohibir su puesta en marcha.

La Ley se refiere, en su Art. L 209-11, a la intervención de los Comités Consultivos de protección de las personas que participan en una investigación biomédica, siendo su cometido (Art. L. 209-12) el de examinar que los proyectos de investigación biomédica satisfacen las condiciones fijadas por la ley. Esto implica una doble tarea: por una parte, verificar que la investigación se realiza con un rigor científico suficiente; por otro lado, garantizar los derechos de las personas que participan en el ensayo clínico.

El rigor científico del proyecto de investigación biomédica, es la primera condición que una investigación clínica debe cumplir para considerarse como ética. Así, de acuerdo con los Art. L. 209-2 y L. 209-3, del Código de la Salud Pública se exige que "la investigación se fundamente sobre conocimientos y experimentaciones pre-clínicas suficientes", que su intención sea "entender el conocimiento científico en el ser humano", y que se efectúe "bajo condiciones (...) compatibles con los imperativos de rigor científico". A tal efecto deberá, en primer lugar, pronunciarse sobre "la pertinencia general del proyecto" ⁽²³⁾, y en segundo lugar evaluar la forma de conseguir el fin, en cuanto a la adecuación de los objetivos previstos y los medios

(humanos, materiales, técnicos...) para realizar la investigación y la cualificación del equipo investigador.

La segunda tarea del Comité es garantizar los derechos de los sujetos participantes ⁽²³⁾. Para tal examen, dispondrá de varios datos: criterios de selección, constreñimientos derivados, copia de la póliza de seguro del sujeto, y en caso de tratarse de experimentación sin beneficio individual directo para el sujeto, cuál es el "periodo de exclusión" y acreditación de los centros propuestos donde se realizará el estudio. Concretamente el Art. L. 209-2 señala, la valoración del beneficio que la investigación reportará a los sujetos (y al conocimiento científico) frente a los riesgos que implicará para éstos. En caso de investigaciones científicas sin beneficio directo individual para el sujeto, el Art L. 209-14 señala, "no debe existir ningún riesgo grave previsible ". En los artículos L. 209-4 a L.209-6 se especifican las directrices para grupos de personas especiales (mujeres embarazadas, personas privadas de libertad por decisión judicial o administrativa, los mineros, los adultos bajo tutela, las personas confinadas en un establecimiento sanitario o social y los enfermos en situación de urgencia). Asimismo, el Comité se pronunciará sobre la información suministrada a los participantes, la forma de obtención del consentimiento informado y, las indemnizaciones que serán eventualmente satisfechas a los sujetos.

En cuanto a la figura de los Comités Consultivos, destacan dos aspectos fundamentales: a) acreditación geográfica por el Ministerio de Sanidad (R. 2002); b) Personalidad jurídica propia ("entidades jurídicas originales") y por tanto con sus estatutos, de acuerdo con el modelo especificado en el R. 2009. Composición interdisciplinar e independiente (R. 2001 - R. 2008), así como financiación autónoma (tasas pagadas por los promotores) (R.2012 - R.2020), debiendo realizar un informe anual (antes de cada 31 de marzo) dirigido al ministerio de Sanidad y al prefecto de su región geográfica sobre su actividad y estado de cuentas del año civil precedente.

Se debe informar al investigador, del cumplimiento de las normativas G.M.P., G.L.P., G.C.P., (R. 5118), de la notificación de efectos adversos previsto en el Art. L. 209-12 según el formulario "CERFA No. 65-0040" del Decreto de 14 de febrero de 1991, y del método de obtención del consentimiento informado (L. 209-9 y L. 209-10).

Se debe pagar solo a los sujetos que participen en ensayos clínicos que no les reporte un beneficio individual -voluntarios- (Art. L 209-15) ⁽²⁴⁾ y tan solo se contempla el reembolso de gastos ocasionados al sujeto en el resto de las investigaciones biomédicas (Art. L. 209-8) ⁽²⁵⁾. Asimismo, se exige cobertura de daños causados mediante el ase-

guramiento de todo ensayo clínico por parte del promotor (Art. L. 209-7)⁽²⁶⁾.

Finalmente señalemos que se contemplan sanciones penales derivadas de la infracción de las disposiciones (Art. L. 209-19 a L. 209-21) en materia de investigación biomédica, y se especifica que los miembros del Comité para la protección de los sujetos participantes en investigaciones biomédicas (Art. L. 209-11) están sujetos a una responsabilidad penal según se contempla en el art. 378 del Código Penal francés.

IV.2.5. GRECIA.

La aprobación de la Organización Nacional del Medicamento de Grecia (E.O.F.), es previa a la importación de las muestras de medicación en estudio (artículo 4). Para ello se debe presentar a la E.O.F.: protocolo (según formato preestablecido de 18 puntos), información química, farmacotoxicológica y clínica del fármaco, copia de la hoja de consentimiento del paciente, y la autorización del Director y Comité del centro hospitalario donde se vaya a realizar el estudio.

Es responsabilidad del investigador comunicar por escrito al E.O.F. cualquier modificación, interrupción o no reali-

zación del estudio ⁽²⁷⁾, así como cualquier efecto adverso grave ⁽²⁸⁾. Se especifica la necesidad del consentimiento por escrito ⁽²⁹⁾ y ante testigo sólo cuando el sujeto participante sea un paciente ⁽³⁰⁾, del seguro del paciente (de indemnidad) ⁽³¹⁾ y, de remitir al E.O.F. un informe final del estudio detallando resultados ⁽³²⁾ y efectos adversos graves observados.

IV.2.6. HOLANDA.

En la Ley holandesa del Medicamento (Ley sobre nueva reglamentación en materia de suministro de medicamentos y ejercicio de la farmacia, 28 de julio de 1958, Boletín de Leyes, órdenes y decretos 408) ⁽³³⁾, se pide que en la solicitud de registro de una especialidad farmacéutica o de productos farmacéuticos genéricos se aporte evidencia de su eficacia en las condiciones de uso propuestas (Sección 3, subsección 1).

Sin embargo, no existe una legislación específica en materia de Ensayos Clínicos. Desde octubre de 1991 existe un borrador de proyecto de Ley sobre "Reglas relativas a las experimentaciones médicas" ⁽³⁴⁾.

De momento el único requerimiento es la obtención de una licencia de importación para el fármaco objeto de estudio.

Para ello, hay que remitir a las autoridades sanitarias el protocolo, información pre-clínica, farmacotoxicológica y clínica (hasta el momento sirve el Manual de Referencia del Investigador sobre el fármaco), así como el nombre del investigador y lugar donde se va a realizar el estudio. La licencia se obtiene generalmente en unas 4 o 6 semanas.

En el proyecto de ley antes mencionado, se recogen aspectos como la necesidad de que antes de comenzar un ensayo clínico éste sea aprobado por un Comité Ético ("Comisión Central para la experimentación médica", artículo 15) designado por el Ministro de Sanidad, consentimiento informado del sujeto (artículo 6) y seguro del paciente (artículo 9). Asimismo, se contempla el desarrollo reglamentario posterior necesario para la aplicación de la ley.

IV.2.7. IRLANDA.

En Irlanda existe una Ley de Salud de 1947 ("Health Act, 1947"), que es la fuente originaria de toda la legislación desarrollada con posterioridad sobre medicamentos.

Todo ensayo clínico requiere autorización por parte del Ministerio de Sanidad (Sección 3, subsección (1) de la Ley No. 28 of 1987, antes citada) ⁽³⁴⁾, si bien se definen tres categorías de Ensayos Clínicos, dependiendo del principio

activo a estudiar (sobre él recae alguna autorización de comercialización ó se trata de un nuevo fármaco), ⁽³⁵⁾ de forma que la información que debe acompañar a la solicitud se especifica en las "Directrices para la solicitud de realización de Ensayos Clínicos (febrero de 1991, N.D.A.-B.)", según la categoría a la que pertenezca el ensayo clínico.

Las solicitudes para una nueva sustancia activa, o "N.A.Ss" (del inglés "New Active substance"), -incluyendo resumen de información de apoyo en formato preestablecido y aprobación del Comité Ético- deben presentarse al Comité Nacional del Medicamento (N.D.A.B.) para su evaluación. La autorización del Ministerio de Sanidad se obtiene en un plazo de unas 12 semanas ⁽³⁶⁾.

Cualquier modificación debe ser autorizada tanto por el Comité Ético como por el Ministerio de Sanidad (Sección 6, Ley No. 28 de 1987).

Funciones y composición del Comité Ético ⁽³⁷⁾ está regulado. Asimismo, el ordenamiento jurídico contempla la obligatoriedad de un seguro ⁽³⁸⁾ contratado por el solicitante (para el sujeto e investigador, no solo sobre la existencia de negligencia -responsabilidad civil- sino también para pagos -sin existencia de obligación legal- en caso de ocurrir cualquier reacción adversa) y aspectos financieros,

tales como pagos a los sujetos o personas participantes en el ensayo ⁽³⁹⁾, así como las tasas ⁽⁴⁰⁾ previstas por la ley para la autorización administrativa de un ensayo.

Se requiere consentimiento por escrito (sección 9, subsección 2, Ley 28 de 1987), aunque en caso de tratarse de sujetos enfermos participantes en ensayos cuyo objetivo sea el de estudiar un remedio para su enfermedad, se acepta el consentimiento ante testigo (dos testigos y documentado por escrito) ⁽⁴¹⁾.

Los ensayos clínicos incluyen también a aquellos que no reportan un beneficio individual para el sujeto participante (Sección 6, subsección 2, de Ley No. 28 of 1987) y existen recomendaciones concernientes a la participación de voluntarios sanos en la Orden S.I. No. 321 de 1988 (puntos 3.1 y 3.2) referentes a modo de reclutamiento, pagos, ..etc ⁽⁴²⁾.

La ley excluye específicamente al Ministerio de Sanidad, al Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) y al Comité Ético de cualquier responsabilidad por daños causados como consecuencia de los Ensayos Clínicos (sección 5, Ley 17 de 1990).

Se requiere la observancia de la normativa comunitaria sobre "G.C.P.", según se indica en las "Directrices para la

solicitud de realización de Ensayos Clínicos, febrero de 1991, N.D.A.B." (punto 9, página 11).

IV.2.8. ITALIA.

La circular del Minsisterio de Sanidad, No. 77, declara en su exposición de motivos el propósito de aproximación legislativa con la Segunda Directiva comunitaria ⁽⁴³⁾. Para ello, especifica el procedimiento de realización de ensayos clínicos que se presenten en apoyo de la solicitud de registro de una especialidad farmacéutica ⁽⁴⁴⁾.

Se establece que toda experimentación clínica debe ir precedida de las pruebas pre-clínicas pertinentes ⁽⁴⁵⁾, y según la finalidad y número de sujetos participantes en el estudio, considera dos fases ⁽⁴⁶⁾ en la experimentación clínica. Los "ensayos piloto ó preliminares", y una vez conocidos los resultados de eficacia y tolerancia de éstos, los "ensayos clínicos a gran escala".

La solicitud para autorización de ensayos clínicos debe someterse al Ministerio de Sanidad, quien decide sobre lo novedoso (innovación) del fármaco (según artículo 1, del Decreto Ministerial de 28.7.1977) ⁽⁴⁷⁾. Las solicitudes de "nuevos" fármacos son remitidas al I.S.S. (Istituto Superiore di Sanità) para su consideración. Subsiguiente a la

autorización, "certificación de composición y seguridad previa a la experimentación clínica", el Comité Unico para productos farmacéuticos (C.U.F.) ⁽⁴⁸⁾ aprueba el protocolo. La documentación exigida es compleja (composición químico-farmacéutica, farmaco-toxicológica, de conformidad con la Directiva 75/318/CEE, así como el programa de desarrollo clínico previsto) y está descrita en detalle en el artículo 4 del Decreto Ministerial de 28.7.1977 ⁽⁴⁹⁾. La autorización para fármacos nuevos suele tardar unos 6 meses. En el caso de fármacos "conocidos" la evaluación de la solicitud la realiza el C.U.F. ó el Ministerio de Sanidad sin someter a consideración del I.S.S., y tarda unos 2 meses. Se requiere seguimiento de la normativa de B.P.C. ⁽⁵⁰⁾ e informes anuales.

IV.2.9. LUXEMBURGO.

No existe legislación específica en Ensayos Clínicos.

Sin embargo ⁽⁵¹⁾, el promotor puede solicitar un "certificado de no-oposición" al Ministerio de Sanidad, sobre la base del dictamen de un experto y un seguro de indemnidad.

IV.2.10. PORTUGAL.

Actualmente no existe legislación específica sobre Ensayos Clínicos, pero se requiere autorización para importar medicación que sea objeto de estudio en ensayos clínicos, así como la aprobación del Comité Etico, si éste existe.

Desde el 1 de enero de 1991, entrada en vigor del Decreto ley No. 72/91 antes mencionado, se prevé que la realización de ensayos clínicos esté específicamente regulada por normas técnicas que el Ministerio de Sanidad publicará ⁽⁵²⁾. Asimismo, se contempla la aplicación de una autorización de "importación especial" por el Ministerio de Sanidad para aquellos medicamentos, no comercializados en el país, que vayan a ser utilizados exclusivamente en estudios de investigación clínica ⁽⁵³⁾.

Por tanto, el desarrollo de una normativa específica en materia de ensayos clínicos parte del logro de aproximación legislativa con las directivas Comunitarias materializado en el Decreto Ley No. 72/91 ⁽⁵⁴⁾, que según la opinión del propio Gobierno portugués ⁽⁵⁵⁾, ha significado la reagrupación de diferentes aspectos tratados en numerosos decretos, algunos de los cuales datan de 1931. Por lo que, supondrá "una nueva era para el sector farmacéutico, especialmente en las áreas de registro, control de calidad y fabricación de medicamentos de uso humano" ⁽⁵⁵⁾.

IV.2.11. REINO UNIDO.

De la definición de "Ensayo Clínico", formulada en el artículo 31-(1) ⁽⁵⁶⁾ de la Ley del Medicamento, se derivan dos consecuencias. En primer lugar, un aspecto que constituye una particularidad propia del ordenamiento jurídico de la experimentación clínica en U.K. Sólo se consideran como sujetos participantes en un "ensayo clínico" a pacientes, por lo que la realización de investigaciones clínicas con voluntarios sanos quedan fuera del ámbito de aplicación de la legislación. En segundo lugar, se requiere una autorización, certificado de ensayos clínicos ("C.T.C."), por parte de las Autoridades Regulatorias -las que conceden la Autorización de Comercialización de un fármaco- (Ley del Medicamento, 1968; Capítulo 67, artículo 31-3)-b) ⁽⁵⁷⁾ y artículo 36 ⁽⁵⁷⁾), concretamente por el Ministerio de Sanidad, pero gestionado por la Agencia de Control de Medicamentos ("M.C.A.").

Aunque la ley no especifica quién debe ser el solicitante de un C.T.C., la solicitud generalmente la realiza el fabricante o importador del fármaco, o la persona que organiza el ensayo (punto 3.3., M.A.L. 4). El Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.C.), debe ser solicitado a la Agencia de Control de Medicamentos (M.C.A.). La solicitud debe

contener una relación completa de los datos que apoyan la realización de ensayo(s) clínico(s) con el fármaco en cuestión (según lo especificado en M.A.L. 4, punto 7). El expediente debe contener información en relación con los ensayos clínicos propuestos (Parte I: formulario de solicitud y protocolos de ensayos clínicos ⁽⁵⁸⁾), datos químico-farmacéuticos del fármaco (Parte II: datos farmacéuticos) e información farmaco-toxicológica (Parte III: Estudios experimentales y biológicos). La autorización se obtiene en un plazo de unos 6 meses. La validez del certificado es de 2 años (según artículo 38 -punto 1, Capítulo 67, de la Ley del Medicamento, 1968). Asimismo, la validez del certificado puede ser renovada, revocada o modificada (artículo 38-punto 2, artículo 39-punto 1 y artículo 39-punto 4, respectivamente, Capítulo 67, de la Ley del Medicamento, 1968) por la M.C.A. bajo criterios de calidad, seguridad y eficacia.

A partir de 1981 la exención de la necesidad de obtener un C.T.C. (C.T.X.) también es factible (Orden de medicamentos de 1981, -SI 1981, No. 164- texto 2 mencionado anteriormente). Se presenta un resumen de la información, en un formato estándar junto con una declaración firmada por el responsable médico de la compañía sobre la exactitud de la información presentada y la seguridad del ensayo; en ausencia de objeciones por parte de la M.C.A., los ensayos deben comenzar a los 35 días siguientes a la presentación

de la solicitud, si no se han formulado objeciones en contra. Este límite de tiempo puede ser prolongado durante un máximo de 28 días más, y en este caso la M.C.A. se lo notificará al solicitante ⁽⁵⁹⁾. La validez del C.T.X. es de tres años. Si la solicitud de C.T.X. es denegada, se puede utilizar la vía del C.T.C.. En este caso, la solicitud pasa de forma rutinaria por la Comisión de Seguridad de Medicamentos (ó C.S.M.) ⁽⁶⁰⁾.

En general, puede decirse que la solicitud C.T.C. requiere aportar una información más completa que la C.T.X. sobre el fármaco en estudio. De hecho, las Autoridades Sanitarias exigirán un C.T.C. en el caso de nuevos fármacos, si para éste se ha estudiado inicialmente una solicitud C.T.-X. que no fue concedida a falta de mayor información y de su revisión por la C.S.M.

Las negativas de Comités Eticos, reacciones adversas e información nueva que afecte la calidad o seguridad del producto debe ser remitida a la M.C.A. inmediatamente. Cualquier cambio que afecte a la seguridad del paciente debe, asimismo, ser notificado (punto 6.4 ⁽⁶¹⁾ y M.A.L. 4, parte B: punto 4.1; punto 9.2 y 9.3 ⁽⁶²⁾). Si no existen objeciones a las modificaciones, éstas pueden proceder.

Los Ensayos Clínicos patrocinados por los propios médicos se regulan separadamente (M.A.L. 31) ⁽⁶³⁾. El C.T.C./C.T.X.

consideran la importación de los suministros de medicación.

Existen ciertos aspectos no específicamente tratados en el ordenamiento jurídico de los ensayos clínicos, como son los Comités Éticos o consideraciones sobre los pagos e indemnidad/seguro del paciente por daños derivados del estudio. Una de las razones es que estos aspectos son competencia de distintas leyes: aparte de la Ley del Medicamento, existe la Ley de Salud Mental, la Ley de Protección de Datos (Confidencialidad), Ley del Aborto y la Ley de Protección de los Consumidores ⁽⁶⁴⁾.

Sin embargo, existen recomendaciones publicadas tanto por la A.B.P.I. ⁽⁶⁵⁾ (Association of the British Pharmaceutical Industry) ó Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, como por el Colegio Oficial de Médicos ⁽⁶⁶⁾ (Royal College of Physicians, "R.C.P.") que, a la vista de regulaciones internacionales en materia de ensayos clínicos, proponen la forma práctica de aplicación de los principios contenidos en éstas.

Destacan las recomendaciones sobre "Buena Práctica de Investigación Clínica" (A.B.P.I.) y las "Directrices sobre el funcionamiento de los Comités Éticos en investigación médica con personas" (R.C.P.), por su amplia aceptación en el sector ⁽⁶⁷⁾ y, como ocurre en el segundo caso, por ser la

única directriz que ha sido elaborada recogiendo el deseo expresado por el Ministerio de Sanidad ⁽⁶⁸⁾.

IV.2.12. ESPAÑA.

Hasta la publicación de la Ley del Medicamento, los ensayos clínicos en España estuvieron regulados mediante un Real Decreto de 1978 (R.D. 944/1978) y una Orden Ministerial (O.M. del 3.8.82), que desarrolló a éste con gran detalle en 1982. Estas disposiciones fueron modificadas por un decreto de 1988, que suprimió la necesidad de informe previo del Centro Nacional de Farmacobiología (Real Decreto 424/1988) ⁽⁶⁹⁾.

De acuerdo con esta legislación, que fue en su momento de máxima utilidad para el control de la investigación clínica en España, cada protocolo debía ser autorizado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (D.G.F.P.S.), previa aprobación por un comité de ensayos clínicos acreditado por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Recientemente la Ley del Medicamento (título III, artículos 59-69), además de redefinir los ensayos clínicos como estudios controlados y rebautizar a los Comités de ensayos clínicos como Comités éticos de investigación clínica

(cambio que como veremos en el Capítulo VI no es sólo semántico), introduce varios criterios éticos y algunas reformas administrativas de gran importancia práctica.

Si bien, estudiamos con más detalle la normativa española en el siguiente capítulo (Capítulo VI. 4.), mencionaremos a continuación un resumen de su panorama actual.

El trámite administrativo es básicamente muy similar al de la época anterior a la Ley del Medicamento. El promotor y/o investigador principal deben solicitar la autorización del primer ensayo clínico que se realice con el fármaco en España. La solicitud debe ir acompañada de un protocolo detallado del estudio en el que se indiquen los objetivos y el diseño del mismo, así como los datos preliminares (estudios toxicológicos en animales) que justifiquen la realización del ensayo.

El protocolo que se remite a la D.G.F.P.S. para su autorización debe contar con el visto bueno del Director y el informe previo del Comité ético del hospital donde va a realizarse.

La D.G.F.P.S. y el Comité ético deben evaluar el protocolo del estudio atendiendo a aspectos como la cualificación técnica del personal investigador, las condiciones del centro hospitalario o ambulatorio, la calidad metodológica

del estudio, el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica, la financiación del estudio, y los aspectos éticos y legales. A este respecto, debe contarse con un seguro que cubra los posibles daños que puedan ser ocasionados en los pacientes incluidos en el estudio. Asimismo, debe estar previsto en el protocolo un documento específico que garantice que los pacientes seleccionados darán su consentimiento informado; esto es, después de recibir información suficiente sobre el ensayo que les permita decidir si quieren o no entrar en el mismo. El consentimiento debe ser, además, libremente expresado y revocable, y el paciente puede abandonar el ensayo cuando lo desee, sin ningún tipo de cortapisas.

Una vez el protocolo inicial, para un fármaco concreto, se haya autorizado en España, los estudios subsiguientes deberán notificarse y enviarse sus protocolos a la D.G.F.P.-S. pero, generalmente, no necesitarán de una autorización explícita. Si la D.G.F.P.S. no solicita aclaraciones ni los deniega en un plazo de 60 días, los ensayos posteriores se considerarán autorizados por silencio administrativo. Esto constituye una simplificación notoria del trámite administrativo con respecto a la legislación anterior.

Este nuevo sistema otorgará, además, un número de productos en fase de investigación (P.E.I.) de manera similar al C.T.C. británico (ó I.N.D. -Investigational New Drug app-

lication- US). Entrará en vigor mediante el desarrollo del Título tercero de la Ley del Medicamento, en el Real Decreto, que está en fase de preparación ⁽⁷⁰⁾.

Por otra parte, se concede una mayor responsabilidad y protagonismo a los Comités éticos, los cuales a partir de ahora deberán asumir mayores competencias en el control de la investigación clínica.

IV. 3. COROLARIO.

Las disposiciones legales que regulan las actividades de investigación clínica en los Estados miembros de la Comunidad (C.E.), ofrece un panorama en el que destaca la distinta forma de ejercer el control en materia de ensayos clínicos.

A continuación resumimos el marco jurídico vigente para la realización de ensayos clínicos en los Estados miembros comunitarios (cuadro No. 1).

"MARCO JURIDICO DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA C. E."

PAIS/LEGISLACIÓN

MARCO GENERAL

A L E M A N I A

Ley Alemana
del medicamento
Sección 7: §40-42
Sección 12: § 64, 66 y 67.

La información de apoyo debe ser enviada a la B.G.A. (Agencia Federal de la Salud) o al "Paul Ehrlich Institute" (PEI), y debe darse la información farmacotóxica al investigador. No se necesita autorización ("número de depósito"). No se menciona a los Comités Eticos como tales. Necesaria experiencia previa del investigador principal, consentimiento preferiblemente por escrito, seguro de indemnidad y facilidades de inspección consideradas. Existen recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica.

B É L G I C A

Resolución Real 6.6.1960,
art. 43.
A. R. 16.9.85 (M por A.R.
6.7.87)

Se requiere solicitar Derogación eximente de los requerimientos aplicables a la venta y dispensación de especialidades farmacéuticas (doce meses de validez); sirve como autorización de importación. La solicitud (incluyendo resumen de datos farmacéuticos y aceptación del investigador) y muestra de medicación en estudio han de enviarse a la Inspección de Farmacia en el Ministerio de Sanidad. Autorización concedida en cuatro semanas.

D I N A M A R C A

Ley del Medicamento, 1975
(Sección, 24)

Los Ensayos Clínicos han de ser notificados, según formato establecido, al Ministerio de Sanidad y éste confirmar recepción de aquella antes de su comienzo.

Consentimiento informado del sujeto requerido.

H O L A N D A

(no legislado)

Los Ensayos Clínicos no están controlados; se requiere autorización para la importación de la medicación: solicitud a remitir al Director de La Oficina Farmacéutica (documentación necesaria similar a la de la 'derogación' belga). La información no es evaluada; la autorización se obtiene en unas 3 ó 4 semanas.

F R A N C I A

Ley No 88-1138;
Ley No. 90-86;
Decretos de septiembre del 90
y mayo del 91;
Ordenes de diciembre del 90 y
febrero del 91.

Existe diferenciación legislativa entre Ensayos Clínicos en pacientes y en voluntarios. Notificación de intención para realizar Ensayo Clínico dirigida al Ministerio de Sanidad, detallando la información, especificada en la Orden del 14 de Febrero de 1991, junto con el dictamen emitido (uno por proyecto multicéntrico) por el Comité consultivo sobre el Ensayo Clínico. Composición, realización y acreditación geográfica de los Comités Éticos definida. Las diversas Ordenes y Decretos especifican, cumplimiento de G.M.P., G.L.P., G.C.P, notificación de efectos adversos, método de obtención del consentimiento informado. Se debe pagar a los voluntarios, y en el resto de los casos, a los pacientes sólo se les debe reembolsar los gastos ocasionados. Se exige el aseguramiento de toda investigación biomédica por parte del promotor.

G R E C I A

Decisión Ministerial del
12 de diciembre de 1984.

Aprobación de la Organización Nacional del Medicamento de Grecia (E.O.F.), previa a la importación de muestras de medicación. A la E.O.F. se debe presentar: protocolo (según formato establecido), información química, farmaco-toxicológica y clínica del fármaco, copia de la hoja de consentimiento del paciente, autorización del Director y Comité del Centro hospitalario donde se vaya a realizar el estudio. Consentimiento por escrito, seguro del paciente (de indemnidad) y remitir al E.O.F un informe final del estudio detallando resultados y efectos adversos graves observados.

L U X E M B U R G O

No existe legislación específica en Ensayos Clínicos. Sin embargo, el promotor puede solicitar un certificado de no-oposición al Ministerio de Sanidad, que éste concederá sobre la base del dictamen de un experto y un seguro de indemnidad.

P O R T U G A L

Decreto ley No. 72/91
(Capítulo I).

Realización de Ensayos Clínicos según normas técnicas a publicar por el Ministerio de Sanidad.

**R E I N O
U N I D O**

Ley del Medicamen-
to, 1968;
Orden S.I. 1981,
No. 164;
M.A.L. 4;

Obtención del Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.C.), cuya solicitud debe ser remitida a la Agencia de Control de Medicamentos (M.C.A.) y debe contener una relación completa, de los datos de apoyo que permitan una evaluación de los resultados de calidad y seguridad del fármaco. La autorización se obtiene en un plazo de unos 6 meses. A partir de 1981 la exención de la necesidad de obtener un C.T.C., (C.T.X.), también es factible. El C.T.X. ú "autorización negativa" es el más utilizado para la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos o para indicaciones nuevas con farmacos ya comercializados. Un resumen de la información, en un formato estándar es presentado junto con una declaración firmada por el responsable médico de la compañía sobre la exactitud de la información presentada y la seguridad del ensayo; en ausencia de objeciones por parte de la M.C.A., los ensayos deben comenzar a los 35 días siguientes a la presentación de la solicitud (28 días de aplazamiento permitidos). Negativas de Comités Éticos, reacciones adversas e información nueva, que afecte a la calidad o seguridad del producto debe ser remitida a la M.C.A. inmediatamente. Cualquier cambio que afecte a la seguridad del paciente debe, asimismo, ser notificados. Si no existen objeciones a las modificaciones, éstas pueden proceder. Los voluntarios sanos son excluidos del ámbito de aplicación de la legislación. Los Ensayos Clínicos patrocinados por los propios médicos se regulan separadamente. El C.T.C./C.T.X. consideran la importación de los suministros de medicación.

I T A L I A

Ley "Comma L", (Ley No. 519 de 7 de agosto de 1973, modificada por D.M. de 1977 y Circulares del Ministerio de Sanidad); Normativa E.C./G.C.P., G.U. num. 139, 15.6.92.

La solicitud para la autorización de ensayos clínicos debe someterse al Ministerio de Sanidad, quien decide sobre la novedad (innovación) del fármaco. Las solicitudes de "nuevos" fármacos son remitidas al I.S.S. (Instituto Superior de Sanidad) para su consideración. Subsiguientemente, el C.U.F. (Comité Unico de Medicamentos) aprueba el protocolo. La documentación requerida es compleja y es descrita en detalle en los Decretos. La autorización para nuevos fármacos suele tardar unos 6 meses. En el caso de fármacos "conocidos", la evaluación de la solicitud la realiza el C.U.F. ó el Ministerio de Sanidad sin someter a consideración del I.S.S., y tarda unos dos meses. Se requiere seguimiento de la normativa B.P.C. e informes anuales.

I R L A N D A

Ley para el Control de Ensayos Clínicos (No. 28 de 1987), modificada por Ley No. 17 de 1990.

Se definen tres categorías de ensayos clínicos dependiendo de lo novedoso del principio activo. La información necesaria se especifica en directrices. Las solicitudes "N.A.Ss" (Nueva Sustancia Activa), que incluye resumen de la información de apoyo en formato estándar y aprobación del Comité Etico, deben presentarse al Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) para su evaluación. La autorización del Ministerio de Sanidad se obtiene en un plazo de unas 12 semanas. Composición del Comité Etico, acuerdo del aseguramiento del ensayo, pagos a los sujetos participantes y proceso de reclutamiento, regulado. Se requiere consentimiento por escrito. Cualquier modificación debe ser autorizada. La Ley excluye específicamente al Ministerio de Sanidad, al Comité Nacional de Medicamentos y al Comité Etico de cualquier responsabilidad de los daños derivados de los ensayos clínicos autorizados.

E S P A Ñ A

Ley 25/90, del Medicamento (Título tercero)

Se considera la necesidad de consentimiento por escrito y seguro de indemnidad. A menos que exista evidencia en contra, cualquier efecto adverso sufrido por los participantes durante y tras un año de la finalización del Ensayo Clínico se consideran debidos a la medicación en estudio. Si el seguro es inadecuado, son responsables subsidiarios el investigador, el hospital y el patrocinador. Tras la autorización previa del Ministerio de Sanidad y Consumo (Producto en Fase de Investigación Clínica, "PEI"), los ensayos clínicos individuales deben ser aprobados, antes de comenzar, por el Comité Etico correspondiente. Dichos Comités han de estar acreditados por la Autoridad Sanitaria. Se requiere cumplimiento de la normativa G.C.P.

C A P I T U L O V

**V. ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.)
Y LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS (E.M.)
EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.**

V. 1. INTRODUCCION.

V. 2. CONSIDERACIONES GENERALES.

V. 3. INTERVENCION ADMINISTRATIVA EN LAS ACTIVIDADES DE
INVESTIGACION CLINICA.

V.3.1. Antecedentes.

V.3.2. La intervención administrativa.

V. 4. REQUERIMIENTOS LEGALES EN EL ORDENAMIENTO DE LOS EN-
SAYOS CLINICOS.

V. 5. NORMATIVA DE BUENA PRACTICA CLINICA EN LOS PAISES
MIEMBROS DE LA COMUNIDAD EUROPEA.

V. 6. COROLARIO.

V. 1. INTRODUCCION.

En los capítulos anteriores hemos expuesto las disposiciones legales que regulan la realización de ensayos clínicos en cada Estado miembro (E.m.) y en la propia Comunidad Europea (C.E.).

A continuación examinaremos comparativamente los requisitos de ambos sistemas normativos y el grado de armonización legislativa alcanzado para el reconocimiento mutuo de la validez de los ensayos clínicos entre sus Estados miembros (E.m.).

V. 2. CONSIDERACIONES GENERALES.

A continuación expondremos cuál es la lógica de la que parte el estudio comparativo realizado en el presente capítulo.

El proceso de concepción y desarrollo de un medicamento se puede considerar como el resultante de una serie de ensayos y pruebas racionales llevadas a efecto, ya sea sobre sustancias o productos activos naturales para los que se requiere un aislamiento y purificación previos, como sobre

estructuras químicas definidas obtenidas por síntesis en la investigación sistemática de estructuras moleculares para las que se presume una acción farmacológica concreta, o bien, por último, sobre los productos obtenidos mediante técnicas de biología molecular, también llamadas de biotecnología.

En todos los casos, la última fase del proceso de investigación es la experimentación en humanos mediante el Ensayo Clínico. Un aspecto fundamental de toda ordenación farmacéutica, respondiendo a la tradición científica y jurídica que se ha decantado en los países más adelantados desde la segunda guerra mundial, será la regulación de estos ensayos.

La ordenación de estas investigaciones quedarán sometidas a intervención administrativa por los Estados miembros, para la salvaguardia de los principios éticos aceptados por la comunidad científica internacional (anteriormente mencionados, en el capítulo I). El trámite se concreta generalmente en una autorización previa que es imprescindible para que el Estado ejerza un control efectivo sobre los medicamentos que se introducen en el mercado.

En base a este principio, la facultad de autorización previa de los medicamentos es una de las excepciones a la libre circulación aceptada por la Comunidad Europea.

Para respetar, sin embargo, el Tratado constitutivo de las Comunidades el proceso de autorización debe ser ejercitado aplicando criterios exclusivamente técnicos (anteriormente mencionado, capítulo II ⁽¹⁾). Las directivas de la Comunidad Europea se centran, en particular, en este aspecto (anteriormente mencionado, capítulo III), señalando las pruebas y protocolos que la Industria debe presentar y la Administración debe comprobar, de forma que hagan uniformes las evaluaciones y proporcionen adecuada y completa información a las distintas autoridades sanitarias que hayan de intervenir en la circulación de un medicamento dentro del Mercado Unico Europeo.

El procedimiento a seguir en la evaluación (de la calidad, seguridad y eficacia), pueden, como hemos dicho, ser regulados por cada país miembro de la Comunidad Europea según sus características peculiares, aunque las directivas imponen algunos condicionantes en orden a la armonización de los procesos de evaluación y autorización.

Concretamente, y como hemos estudiado con anterioridad (capítulo II y III), la evidencia médico-científica garante de la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco debe ser realizada por Ensayos Clínicos controlados.

Los procedimientos administrativos para alcanzar este objetivo quedan a libre determinación por cada Estado miembro, quien los definirá y enmarcará dentro de su propio ordenamiento jurídico (anteriormente mencionado, capítulo IV).

Así pues, el estudio comparativo de estos procedimientos en materia de ensayos clínicos deberá considerar, por un lado, la intervención administrativa y requerimientos de documentación y, por otro, el grado de armonización legislativa alcanzado con la normativa comunitaria o normativa E.C./G.C.P.

V. 3. INTERVENCION ADMINISTRATIVA EN LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.

V.3.1. ANTECEDENTES.

En la labor que el Estado desempeña, desde hace ya bastante tiempo, en todos los países para garantizar que las virtudes curativas que se predicen de los medicamentos respondan a la realidad, ha sido imprescindible un desarrollo notable de legislación.

Así, puede hablarse de dos generaciones de leyes del medicamento. La primera generación se concentró en la exigencia de seguridad para los fármacos, pero sin exigir demostración de eficacia. Ejemplos de esta generación fueron la Ley americana de 1938, la propia legislación española ⁽²⁾ de 1924 o la contenida en la Ley de Bases de Sanidad de 1944.

Después de 1962, la catástrofe de la Talidomida introduce un cambio fundamental y permite hablar de una segunda generación de leyes del medicamento. En este año se aprueban en los Estados Unidos las enmiendas Kefauver-Harris, que vienen a exigir, como requisito para la autorización de comercialización, prueba de eficacia del medicamento en las condiciones para las que se ofrece, demostrada con ensayos clínicos controlados. Con el mismo objeto, en 1968, el Reino Unido publica su ley, Alemania lo hace en 1976 y en 1938 lo hacen Bélgica y Grecia.

Ahora, se observa una tercera generación de leyes del medicamento, en las que la preocupación se centra desde los requisitos del producto mismo, aisladamente considerado, hasta las condiciones de su racional utilización. Es decir, el uso racional ⁽³⁾ de los medicamentos es el objetivo a conseguir.

Es precisamente la concepción de "Garantía de Calidad" ⁽⁴⁾, la que determina el nacimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.

La filosofía de éstas es que todas las actividades que pueden influir en la calidad del producto final administrado al paciente deben ser examinadas, validadas, optimizadas, documentadas, controladas y monitorizadas.

Sin embargo, al profundizar en las medidas contempladas en los ordenamientos nacionales (estudiado en el capítulo IV, que se resumen a continuación ⁽⁵⁾), se observa la desigualdad con que cada Estado ejerce su control en las actividades de investigación clínica.

Así, existen diferencias en cuanto al grado de intervención administrativa del Estado y el detalle de las normativas que regulan la realización de ensayos clínicos en cada E.m.

De hecho, existen Estados miembros, como veremos más adelante, que han refrendado oficialmente un sistema propio de garantía de calidad (Francia ⁽⁶⁾, Alemania ⁽⁷⁾) o bien, han sido asociaciones profesionales las que han elaborado recomendaciones sobre el tema (Reino Unido ⁽⁸⁾). En todo caso, no puede decirse que entre ellas exista una unidad total.

"MARCO JURIDICO DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA C. E."

PAIS/LEGISLACIÓN

MARCO GENERAL

A L E M A N I A

Ley Alemana
del medicamento
Sección 7: §40-42
Sección 12: § 64, 66 y 67.

La información de apoyo debe ser enviada a la B.G.A. (Agencia Federal de la Salud) o al "Paul Ehrlich Institute" (PEI), y debe darse la información farmacotóxica al investigador. No se necesita autorización ("número de depósito"). No se menciona a los Comités Éticos como tales. Necesaria experiencia previa del investigador principal, consentimiento preferiblemente por escrito, seguro de indemnidad y facilidades de inspección consideradas. Existen recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica.

B É L G I C A

Resolución Real 6.6.1960,
art. 43.
A. R. 16.9.85 (M por A.R.
6.7.87)

Se requiere solicitar Derogación eximente de los requerimientos aplicables a la venta y dispensación de especialidades farmacéuticas (doce meses de validez); sirve como autorización de importación. La solicitud (incluyendo resumen de datos farmacéuticos y aceptación del investigador) y muestra de medicación en estudio han de enviarse a la Inspección de Farmacia en el Ministerio de Sanidad. Autorización concedida en cuatro semanas.

D I N A M A R C A

Ley del Medicamento, 1975
(Sección, 24)

Los Ensayos Clínicos han de ser notificados, según formato establecido, al Ministerio de Sanidad y éste confirmar recepción de aquella antes de su comienzo.

Consentimiento informado del sujeto requerido.

H O L A N D A

(no legislado)

Los Ensayos Clínicos no están controlados; se requiere autorización para la importación de la medicación: solicitud a remitir al Director de La Oficina Farmacéutica (documentación necesaria similar a la de la 'derogación' belga). La información no es evaluada; la autorización se obtiene en unas 3 ó 4 semanas.

F R A N C I A

Ley No 88-1138;
Ley No. 90-86;
Decretos de septiembre del 90
y mayo del 91;
Ordenes de diciembre del 90 y
febrero del 91.

Existe diferenciación legislativa entre Ensayos Clínicos en pacientes y en voluntarios. Notificación de intención para realizar Ensayo Clínico dirigida al Ministerio de Sanidad, detallando la información, especificada en la Orden del 14 de Febrero de 1991, junto con el dictamen emitido (uno por proyecto multicéntrico) por el Comité consultivo sobre el Ensayo Clínico. Composición, realización y acreditación geográfica de los Comités Éticos definida. Las diversas Ordenes y Decretos especifican, cumplimiento de G.M.P., G.L.P., G.C.P, notificación de efectos adversos, método de obtención del consentimiento informado. Se debe pagar a los voluntarios, y en el resto de los casos, a los pacientes sólo se les debe reembolsar los gastos ocasionados. Se exige el aseguramiento de toda investigación biomédica por parte del promotor.

G R E C I A

Decisión Ministerial del
12 de diciembre de 1984.

Aprobación de la Organización Nacional del Medicamento de Grecia (E.O.F.), previa a la importación de muestras de medicación. A la E.O.F. se debe presentar: protocolo (según formato establecido), información química, farmaco-toxicológica y clínica del fármaco, copia de la hoja de consentimiento del paciente, autorización del Director y Comité del Centro hospitalario donde se vaya a realizar el estudio. Consentimiento por escrito, seguro del paciente (de indemnidad) y remitir al E.O.F un informe final del estudio detallando resultados y efectos adversos graves observados.

L U X E M B U R G O

No existe legislación específica en Ensayos Clínicos. Sin embargo, el promotor puede solicitar un certificado de no-oposición al Ministerio de Sanidad, que éste concederá sobre la base del dictamen de un experto y un seguro de indemnidad.

P O R T U G A L

Decreto ley No. 72/91
(Capítulo I).

Realización de Ensayos Clínicos según normas técnicas a publicar por el Ministerio de Sanidad.

**R E I N O
U N I D O**

Ley del Medicamen-
to, 1968;
Orden S.I. 1981,
No. 164;
M.A.L. 4;

Obtención del Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.C.), cuya solicitud debe ser remitida a la Agencia de Control de Medicamentos (M.C.A.) y debe contener una relación completa, de los datos de apoyo que permitan una evaluación de los resultados de calidad y seguridad del fármaco. La autorización se obtiene en un plazo de unos 6 meses. A partir de 1981 la exención de la necesidad de obtener un C.T.C., (C.T.X.), también es factible. El C.T.X. ú "autorización negativa" es el más utilizado para la realización de ensayos clínicos con nuevos fármacos o para indicaciones nuevas con farmacos ya comercializados. Un resumen de la información, en un formato estándar es presentado junto con una declaración firmada por el responsable médico de la compañía sobre la exactitud de la información presentada y la seguridad del ensayo; en ausencia de objeciones por parte de la M.C.A., los ensayos deben comenzar a los 35 días siguientes a la presentación de la solicitud (28 días de aplazamiento permitidos). Negativas de Comités Eticos, reacciones adversas e información nueva, que afecte a la calidad o seguridad del producto debe ser remitida a la M.C.A. inmediatamente. Cualquier cambio que afecte a la seguridad del paciente debe, asimismo, ser notificados. Si no existen objeciones a las modificaciones, éstas pueden proceder. Los voluntarios sanos son excluidos del ámbito de aplicación de la legislación. Los Ensayos Clínicos patrocinados por los propios médicos se regulan separadamente. El C.T.C./C.T.X. consideran la importación de los suministros de medicación.

I T A L I A

Ley "Comma L", (Ley No. 519 de 7 de agosto de 1973, modificada por D.M. de 1977 y Circulares del Ministerio de Sanidad); Normativa E.C./G.C.P., G.U. num. 139, 15.6.92.

La solicitud para la autorización de ensayos clínicos debe someterse al Ministerio de Sanidad, quien decide sobre la novedad (innovación) del fármaco. Las solicitudes de "nuevos" fármacos son remitidas al I.S.S. (Instituto Superior de Sanidad) para su consideración. Subsiguientemente, el C.U.F. (Comité Unico de Medicamentos) aprueba el protocolo. La documentación requerida es compleja y es descrita en detalle en los Decretos. La autorización para nuevos fármacos suele tardar unos 6 meses. En el caso de fármacos "conocidos", la evaluación de la solicitud la realiza el C.U.F. ó el Ministerio de Sanidad sin someter a consideración del I.S.S., y tarda unos dos meses. Se requiere seguimiento de la normativa B.P.C. e informes anuales.

I R L A N D A

Ley para el Control de Ensayos Clínicos (No. 28 de 1987), modificada por Ley No. 17 de 1990.

Se definen tres categorías de ensayos clínicos dependiendo de lo novedoso del principio activo. La información necesaria se especifica en directrices. Las solicitudes "N.A.Ss" (Nueva Sustancia Activa), que incluye resumen de la información de apoyo en formato estándar y aprobación del Comité Etico, deben presentarse al Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) para su evaluación. La autorización del Ministerio de Sanidad se obtiene en un plazo de unas 12 semanas. Composición del Comité Etico, acuerdo del aseguramiento del ensayo, pagos a los sujetos participantes y proceso de reclutamiento, regulado. Se requiere consentimiento por escrito. Cualquier modificación debe ser autorizada. La Ley excluye específicamente al Ministerio de Sanidad, al Comité Nacional de Medicamentos y al Comité Etico de cualquier responsabilidad de los daños derivados de los ensayos clínicos autorizados.

E S P A Ñ A

Ley 25/90, del Medicamento (Título tercero)

Se considera la necesidad de consentimiento por escrito y seguro de indemnidad. A menos que exista evidencia en contra, cualquier efecto adverso sufrido por los participantes durante y tras un año de la finalización del Ensayo Clínico se consideran debidos a la medicación en estudio. Si el seguro es inadecuado, son responsables subsidiarios el investigador, el hospital y el patrocinador. Tras la autorización previa del Ministerio de Sanidad y Consumo (Producto en Fase de Investigación Clínica, "PEI"), los ensayos clínicos individuales deben ser aprobados, antes de comenzar, por el Comité Etico correspondiente. Dichos Comités han de estar acreditados por la Autoridad Sanitaria. Se requiere cumplimiento de la normativa G.C.P.

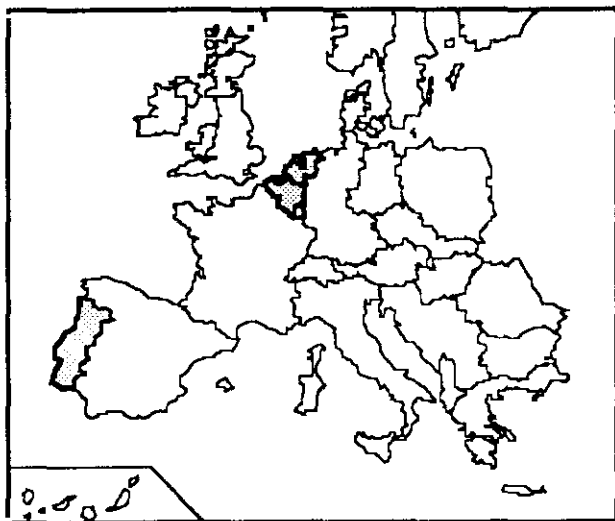
V.3.2. LA INTERVENCION ADMINISTRATIVA.

Haciendo una breve referencia preliminar, podemos decir que existe gran diversidad entre los E.m. en cuanto a la forma de ejercer la intervención administrativa en materia de ensayos clínicos.

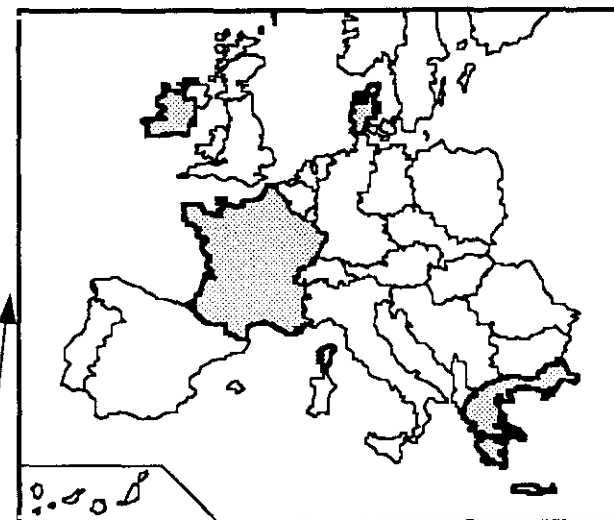
Así, desde aquellos E.m. en los que la realización de ensayos clínicos no está controlada (Luxemburgo, Holanda ⁽⁹⁾ o se contempla de forma indirecta (Bélgica), hasta aquellos en los que existe normativa específica e incluso con alto rango jurídico (Francia, Dinamarca, Irlanda, Reino Unido, Grecia, Italia, Alemania, España) pasando por los que tan sólo incluyen una base legal, en el ordenamiento farmacéutico, para su posterior desarrollo (Portugal).

Profundizando un poco más en este aspecto, hemos podido establecer dos grandes grupos (cuadro No. 1.).

En primer lugar, nos referimos a aquellos E.m. (grupo al que nos referiremos como "A") en los que la única intervención administrativa consiste en un control ejercido bajo el punto de vista de la importación del fármaco en estudio. En realidad se trata de ampliar la barrera nacional existente para la comercialización de un medicamento. El

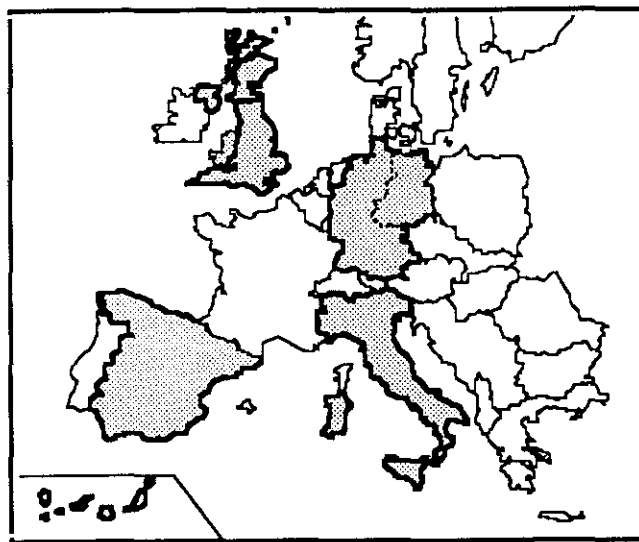


GRUPO A	GRUPO B	
	B.1.	B.2.
Luxemburgo	Alemania	Dinamarca
Bélgica	España	Francia
Holanda	Italia	Grecia
Portugal	Reino Unido	Irlanda



INTERVENCION ADMINISTRATIVA

Cuadro Nº. 1 (Cap.V)



procedimiento establecido en cada uno de ellos es el siguiente:

Luxemburgo: El promotor puede, opcionalmente, solicitar un "certificado de no oposición" al Ministerio de Sanidad previo al comienzo del ensayo.

Bélgica: Existe una solicitud de Derogación eximente de los requisitos aplicables a la venta y dispensación de especialidades farmacéuticas ⁽¹⁰⁾, que sirve también como autorización para la importación de las muestras de medicación (si el fármaco en estudio ha de ser importado).

Holanda: Debe solicitarse una autorización de importación a las autoridades sanitarias, aplicable si el fármaco en estudio debe importarse.

Portugal: Hasta que se desarrolle una normativa específica sobre la realización de ensayos clínicos, según se contempla en el Decreto-Ley No. 72/91 ⁽¹¹⁾, tan sólo se requiere la autorización de importación para la medicación en estudio.

Un segundo grupo lo constituyen aquellos Estados miembros (grupo al que nos referiremos como "B", constituido por Italia, Reino Unido, Alemania, España, Francia, Grecia, Irlanda y Dinamarca) en los que se realiza una evaluación

previa, del fármaco y protocolo en estudio, por parte de las autoridades sanitarias. La evaluación se rige por criterios de seguridad, eficacia, y protección de los sujetos participantes en el ensayo clínico.

A su vez, dentro de este grupo distinguimos entre los que, en primer lugar, evalúan previo comienzo de una experiencia clínica la calidad del fármaco en fase de investigación (grupo al que nos referiremos como "B.1"), constituido por Italia, Reino Unido, Alemania y España, y aquellos otros en los que la evaluación es global, es decir, fármaco y estudio clínico propuesto a la vez (grupo al que nos referiremos como "B.2."), constituido por Francia, Grecia, Irlanda y Dinamarca.

Teniendo en cuenta lo mencionado en el párrafo precedente, veamos cómo se ejerce la intervención administrativa en cada uno de estos países.

Italia: Se requiere una certificación de composición y seguridad del fármaco en estudio previa a la experimentación clínica por el I.S.S. (Instituto Superior de Sanidad).

Reino Unido: Se debe obtener el denominado C.T.C. (certificado de Ensayos clínicos) para el fármaco en estudio, o el denominado C.T.X. (certificado de exención para ensa-

yos clínicos) de la Agencia de Control de Medicamentos (M.C.A.).

Alemania: Se requiere notificar a la Autoridad Federal de la región correspondiente al solicitante; ésta conduce a la obtención de un número de depósito concedido por la B.G.A. (Agencia Federal de la Salud en Berlín) para el fármaco en estudio (Ley del Medicamento alemana: artículo 67 -Notificación-; art 40-6 y -7, Documentación de apoyo a someter a la B.G.A.).

España: Debe obtenerse la calificación de "P.E.I." (Producto en fase de investigación clínica) por la D.G.F.P.S., del Ministerio de Sanidad y Consumo, para el fármaco que pretende ser estudiado en un ensayo clínico.

Francia: Debe realizarse una notificación de intención por protocolo de estudio, de la que sólo se espera respuesta en caso de ser negativo el dictamen previo del "Comité Consultivo de Protección de la Personas que participan en una investigación biomédica" que, por otra parte, están controlados por las propia Autoridad Reguladora.

Grecia: Deberá solicitarse la aprobación por la Organización Nacional del Medicamento ("E.O.F.") ⁽¹²⁾ para la realización de un ensayo clínico.

Irlanda: Deberá solicitarse autorización para realizar un ensayo clínico a la Autoridad Sanitaria, denominada "N.D.A.B." ó Comité Nacional del Medicamento.

Dinamarca: Deberá notificarse a la Autoridad Sanitaria del país, obteniéndose el acuse de recibo de ésta, antes de proceder a la realización de un ensayo clínico.

V. 4. REQUERIMIENTOS LEGALES EN EL ORDENAMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS.

Refiriéndonos ahora a los requerimientos legales reflejados en la documentación solicitada por las autoridades sanitarias, podemos establecer un paralelismo entre éstos y el grado de intervención administrativa ejercido por cada Estado miembro (según se ha establecido en el epígrafe anterior).

Este paralelismo se basa en que puede mantenerse la misma agrupación por países antes establecida (grupos referidos como "A" y "B") en relación con la filosofía que se esconde detrás de la documentación pedida por las correspondientes autoridades sanitarias. Así, aquellos países como Italia, Reino Unido, Alemania, España, Francia, Grecia, Irlanda y Dinamarca (agrupados anteriormente bajo el epígrafe "B"), reflejan una filosofía más estrechamente rela-

cionada, tanto con los criterios de evaluación aplicados en el proceso de autorización de comercialización, como con el concepto de Garantía de Calidad aplicado a las actividades de desarrollo clínico de un fármaco.

Siguiendo el orden expositivo por grupos, "A" y "B", veremos a continuación cuales son estos requisitos de documentación.

En el caso de los países, en los que no existe una normativa específica que contemple la realización de ensayos clínicos, como Luxemburgo, Bélgica, Holanda y Portugal (agrupados bajo el epígrafe "A"), el prototipo de documentación a presentar se compone del protocolo de ensayo, información preclínica, farmacotoxicológica y clínica disponible (en general, sirve la contenida en el Manual de Referencia entregado al Investigador), así como el nombre del investigador, lugar donde se va a realizar el estudio y dictamen del Comité Ético (si éste existe).

En el caso concreto de Bélgica existe una norma ministerial (Circular No. 368) donde se establecen las directrices para la preparación del expediente.

En todos ellos la responsabilidad derivada del ensayo recae sobre el autorizado, si bien en Luxemburgo es preciso aportar un seguro de indemnidad como tal.

En cuanto al segundo grupo de países (agrupados bajo el epígrafe "B") Italia, Reino Unido, Alemania, España, Francia, Grecia, Irlanda y Dinamarca, la documentación exigida en ellos es básicamente la misma, si bien puede establecerse una subdivisión atendiendo a la estructura de la documentación pedida.

En primer lugar, aquellos en los que se distingue un prototipo de expediente estructurado en dos partes bien definidas. Una referente a la información sobre el fármaco en estudio y la otra referente a la información de desarrollo clínico del fármaco. Este esquema se corresponde, en general, con los países referidos como "B.1".

Es decir, este es el caso en Italia (Decreto Ministerial de 28-7-1977 ⁽¹³⁾: artículo 4 y Anexo 3, respectivamente), Reino Unido (M.A.L. 4 ⁽¹⁴⁾: parte II, III y Anexo 2: parte IB, respectivamente), Alemania (art. 67 Ley del Medicamento alemana) y recientemente España (art. 65.1 y art 38, Ley 25/1990 del Medicamento).

La segunda subdivisión comprende aquellos países, los referidos bajo el epígrafe "B.2" que, además, cuentan con directrices específicas sobre el contenido del expediente.

Estos son, Francia (Orden de 14 de febrero de 1991 y Ley 88-1138 ⁽¹⁵⁾), Grecia (artículo 8, Decisión Ministerial No. A6/10983/84 de 12 de diciembre de 1984 ⁽¹⁶⁾), Irlanda (Directrices de la N.D.A.B., febrero 1991 ⁽¹⁷⁾) y Dinamarca (Directrices danesa para la notificación, 1990 ⁽¹⁸⁾ y ⁽¹⁹⁾).

Es interesante señalar que, en estas directrices la parte de la documentación referente a la información sobre el fármaco (ej. en el Reino Unido y España, recientemente), guarda una estrecha similitud con las partes II ("Documentación química, farmacéutica y biológica") y III ("Documentación farmaco-toxicológica") del dossier de registro comunitario (D 91/507/CEE). Podemos decir que se trata de elaborar un "mini dossier" de registro temprano, cuando el fármaco en cuestión se dispone a empezar su etapa de desarrollo clínico.

V. 5. NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA EN LOS PAISES MIEMBROS DE LA COMUNIDAD EUROPEA.

Tres Estados miembros de la Comunidad Europea han publicado recomendaciones de G.C.P. (Buena Práctica Clínica) propias:

Francia.- "Bonnes Pratiques Cliniques" (Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi. Ministère chargé de la

Santé et de la Famille. Bonnes Pratiques cliniques. Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments. Bulletin Officiel 87-32 bis, 1987; Official Text and english translation ISSN 0759-4778) ⁽²⁰⁾.

Reino Unido, recomendaciones (voluntarias) publicadas por la A.B.P.I. (Association of the British Pharmaceutical Industry), Recomendaciones sobre Buena Práctica de Investigación Clínica ("Guidelines on Good Clinical Research Practice, March 1988, A.B.P.I.") ⁽²¹⁾.

Alemania - Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos ("Bundesanzeiger 243/30 Dezember 1987, Pharm. Ind. 50/2, 1988") ⁽²²⁾.

Es importante destacar la influencia que la normativa E.C./G.C.P., como instrumento armonizador en la Comunidad Europea (desde el 1 de enero de 1992, fecha de entrada en vigor de D 91/507/CEE, Parte IV, sección B.1 y C.1) ha tenido en la realización de ensayos clínicos y presentación de resultados. Así, otros países, entre ellos Italia ⁽²³⁾ y España ⁽²⁴⁾, han adoptado ya la propia normativa E.C/G.C.P.

Esta influencia comunitaria (C.E.) significa un avance en la mejora y en el mutuo reconocimiento, entre las administraciones sanitarias, de las investigaciones clínicas realizadas en el espacio de la Comunidad.

Este hecho, es especialmente significativo si tenemos en cuenta que ninguna de las normativas G.C.P. anteriores a la D 91/507/CEE (alemanas, francesas e inglesas), eran adecuadas por sí solas. De hecho, pueden establecerse ciertas comparaciones con relación a aspectos fundamentales del documento E.C./G.C.P. que ponen este hecho de manifiesto.

Por ejemplo, el documento G.C.P. ideal debería describir los elementos del consentimiento informado (Capítulo I, puntos 1.8 a 1.5, Documento E.C/G.C.P.). Al revisar las directrices alemanas, francesas e inglesas puede decirse que todas satisfacen la intencionalidad principal del consentimiento informado, mientras que las francesas no incluyen un listado de los elementos constitutivos de éste.

Las características e intencionalidad del consentimiento informado en el documento E.C/G.C.P. es, a grandes rasgos, el siguiente:

1. la protección de los sujetos participantes;
2. el formato debe contener un listado de los elementos del consentimiento informado;
3. el consentimiento debe ser otorgado por escrito;

4. la hoja del consentimiento debe ser firmada por la persona cualificada que proporcione la información, el sujeto o representante legal, y un testigo.

Las directrices francesas y alemanas no mencionan cuál es el propósito del consentimiento informado, las francesas no detallan la información que debería proporcionarse, y las alemanas detallan algunos de los elementos del consentimiento informado, pero no requieren su otorgamiento por escrito.

Otro aspecto relevante se refiere a las actividades inspectoras: la autoridad inspectora in-situ de investigadores y patrocinadores.

En Francia esta tarea la realizan equipos, cada uno de los cuales cuenta con un médico y un farmacéutico; la concepción de la inspección encaja bien dentro del sistema francés. Obviamente, tal elemento no puede ser introducido en las recomendaciones del Reino Unido, ya que éstas han sido iniciativa de la A.B.P.I., asociación de la Industria y son, por definición, auto-aplicables y orientativas. Tampoco se hace mención al elemento inspeccionador por parte del Gobierno alemán en las normas G.C.P. alemanas.

V. 6. COROLARIO.

Después de lo expuesto hasta aquí podemos decir que, a pesar de existir una reglamentación comunitaria (C.E.) completa en materia de ensayos clínicos, no existe la suficiente aproximación legislativa entre sus Estados miembros.

La armonización comunitaria (C.E.) en materia de ensayos clínicos se centra actualmente en la garantía de calidad (ética y científica), como elemento básico para el reconocimiento mutuo de la eficacia clínica de un nuevo medicamento, y condición esencial para su puesta en el mercado.

En este sentido, la Comunidad concede excepcional importancia a la normativa E.C/G.C.P. ⁽²⁵⁾ como elemento armonizador (D 91/507/CEE), pues cumplidas todas las garantías éticas y científicas que establece, el resto de los problemas que puedan oponerse a ella podrán ser resueltos por medio de la observancia de sus procedimientos ⁽²⁶⁾ (científico-administrativo y éticos).

Al profundizar en las medidas contempladas en los ordenamientos nacionales, se observa la desigualdad con que cada Estado ejerce su control en las actividades de investigación clínica.

Si bien existen normativas G.C.P. anteriores al documento E.C/G.C.P. (D 91/507/CEE), éstas no son homogéneas entre sí ni suficientes por sí solas para garantizar un nivel de calidad (ético y científico) adecuado de las investigaciones clínicas. Todas ellas precisan ser ampliadas con la inclusión de procedimientos normalizados de trabajo (P.N.T. ó "S.O.Ps") y un sistema de garantía de calidad. Las directrices alemanas son extremadamente breves y no tratan adecuadamente la protección de los sujetos. Las directrices francesas, son más detalladas y tratan casi todos los principios de la normativa E.C/G.C.P. Finalmente, las británicas, son las más sencillas de entender y detalladas, en medida suficiente, para proporcionar a las partes implicadas (monitor, promotor e investigador) la información necesaria.

Esta diversidad, impide garantizar el más alto nivel ético y científico de la investigación clínica en el espacio único comunitario (C.E.). Por tanto, es necesario que todos los E.m. adopten la D 91/507/CEE (parte IV) a través de las medidas legislativas nacionales necesarias. En este sentido, Italia y España han adoptado formalmente la normativa E.C/G.C.P.

C A P I T U L O V I

VI. NORMATIVA ESPAÑOLA EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.

VI. 1. INTRODUCCION.

VI. 2. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA TRADICION LEGISLATIVA ESPAÑOLA DEL MEDICAMEN- TO.

VI.2.1. Marco jurídico antes de la Constitución Española de 1978: creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.

VI.2.1.1. Creación del Ministerio de Sanidad y afirma- ción del derecho a la salud.

VI.2.2. El término "Ensayos Clínicos" aparece en nuestro ordenamiento jurídico.

VI.2.3. Definición formal de ensayo clínico: primeros tex- tos específicos en el ordenamiento jurídico.

VI. 3. TRATAMIENTO TECNICO-JURIDICO CONSTITUCIONAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.

VI.3.1. Intereses constitucionales del sujeto.

VI.3.2. Primera reglamentación de las actividades de in- vestigación clínica.

VI.3.2.A. La intervención administrativa del Estado en materia de ensayos clínicos.

VI.3.2.A.1. Autorización administrativa.

VI.3.2.A.2. Responsabilidad legal.

VI.3.2.A.3. Infracciones administrativas y sanciones.

- VI.3.2.B. El consentimiento informado: límites éticos del ensayo clínico.
- VI.3.2.C. Propiedad intelectual del ensayo clínico.
- VI.3.2.D. Experimentación en grupos especiales de población: cadáveres, enfermos terminales, niños y mujeres gestantes, feto humano.
- VI. 4. ETAPA COMUNITARIA: LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HACIA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA.
- VI.4.1. Marco jurídico para la armonización legislativa en materia de ensayos clínicos: Ley 25/1990 del Medicamento.
 - VI.4.1.A. Aspecto económico.
 - VI.4.1.B. Aspecto científico y ético.
- VI.4.2. Regulación de los Ensayos clínicos en España como Estado miembro de la Comunidad Europea.
 - VI.4.2.1. Las bases de la armonización legislativa: Título tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento.
 - VI.4.2.1.A. Intervención administrativa:
 - VI.4.2.1.A.1. Autorización
 - VI.4.2.1.A.2. Buena Práctica Clínica (B.P.C.).
 - VI.4.2.1.A.3. Inspecciones y sanciones.
 - VI.4.2.1.A.4. Notificación de reacciones adversas.

VI.4.2.1.B. Principios éticos:

VI.4.2.1.B.1. Comité Etico de Investigación Clínica
(C.E.I.C.).

VI.4.2.1.B.2. Seguro de indemnidad.

VI.4.2.1.C. Principios científicos y aspectos administrativos.

VI. 5. COROLARIO.

VI. 1. INTRODUCCION.

No puede hablarse de un ordenamiento jurídico propiamente dicho en materia de ensayos clínicos, hasta que no se reconoce el derecho a la protección de la salud individual. Es entonces cuando se inicia una reglamentación acorde con el reconocimiento constitucional de los derechos de la persona (el cuerpo humano, la vida, la salud y la integridad de las personas).

Con anterioridad al reconocimiento del derecho a la salud, en el artículo 43 de la Constitución Española de 1978, se había creado el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social en 1977. Éste surge como resultado del debilitamiento sufrido en la tradicional conexión de la Sanidad con el orden público (Ministerio de la Gobernación).

Es precisamente en este Ministerio desde donde se dicta la primera regulación específica sobre Ensayos Clínicos. Los aspectos técnicos son abordados desde la valoración constitucional de los derechos de la persona, como intereses en juego en las actividades de investigación clínica.

Con el inicio de la etapa Comunitaria el 1 de enero de 1986 (en que España es reconocido como Estado miembro de la Comunidad Europea), el ordenamiento de los ensayos clínicos se verá condicionado por el avance que el sector

farmacéutico realiza hacia el establecimiento de una Política Nacional de Medicamentos.

Esta etapa irá configurando el marco jurídico que servirá para la incorporación efectiva de España en el Mercado Europeo de los Medicamentos. Dicho proceso culmina con la promulgación de la Ley 25/1990, del Medicamento, de 20 de diciembre .

El Título Tercero de dicha Ley, establece el marco legal necesario para garantizar el respeto por los postulados éticos y científicos involucrados en la experimentación clínica, así como ampara el posterior desarrollo normativo para alcanzar la armonización legislativa con las disposiciones Comunitarias en la materia.

VI. 2. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA TRADICION LEGISLATIVA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO.

La regulación establecida por las disposiciones vigentes anteriores a la Constitución Española de 1978, es fragmentaria, confusa y obsoleta. Basta indicar que no establece como requisito para la autorización de comercialización la eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados.

La ley 14/1986, General de Sanidad de 25 de abril, supone un avance al recoger algunos de los principios fundamentales que deben regir la evaluación de los medicamentos, en especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados (artículo 95, apartado 4).

Pero, es la ley del Medicamento la que, como norma de máximo rango (dotada de estabilidad frente a las más cambiantes normas administrativas), garantiza y defiende los derechos de la persona en la investigación clínica (salud, vida e integridad física y moral, dignidad). En su articulado regula la realización de ensayos clínicos de medicamentos.

A continuación vamos a estudiar la tradición legislativa española hasta que aparecen las primeras disposiciones que regulan la realización de ensayos clínicos.

VI.2.1. MARCO JURIDICO ANTES DE LA CONSTITUCION ESPAÑOLA DE 1978: CREACION DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y AFIRMACION DEL DERECHO A LA SALUD.

En la investigación y desarrollo de un fármaco llega el momento en que la experiencia "in vitro" o modelos anima-

les se agota y se ha de pasar al hombre como sujeto del estudio.

Es así como el derecho de la salud de la persona, sujeto de tales ensayos, resulta directamente involucrado.

Durante la primera mitad de siglo la idea del derecho a la salud se ubica en el concepto de la protección de la salud. La protección de la salud era un aspecto de la llamada "cuestión social", es decir, unida a la protección de los trabajadores y en general a los sectores más necesitados de la población ⁽¹⁾.

Sólo cuando se produce el tránsito hacia el Estado social ⁽²⁾ -en el que se pasa de una política social sectorial dirigida hacia los más desamparados a una política social generalizada para toda la población-, la salud del individuo, como tal, será objeto de preocupación por parte del Estado y podrá afirmarse un derecho a la salud.

Este tránsito sólo se produce entre nosotros de forma explícita por la Constitución de 1978, con la afirmación del derecho a la salud en su artículo 43.

VI.2.1.1. CREACION DEL MINISTERIO DE SANIDAD Y AFIRMACION DEL DERECHO A LA SALUD.

Como ya hemos mencionado, en la concepción tradicionalista del Estado decimonónico, el derecho a la salud, existe bajo la concepción de la protección de la salud colectiva que está ejercida por la Administración. La protección es entendida con una doble finalidad: función preventiva (política sanitaria) y función asistencial (beneficencia).

La Beneficencia pública era la única faceta donde nuestro Estado decimonónico ejercía la protección de la salud del ciudadano concreto a título individual. Sin embargo, solamente se ejercía una protección en relación con una categoría concreta de personas: los pobres o indigentes. El marco inicial de la acción asistencial en materia sanitaria lo constituye esta beneficencia pública, como se comprueba en disposiciones de la época, Ley de Sanidad de 25 de noviembre de 1855 (art. 64-66) ó en la Ley General de Beneficencia de 23 de febrero de 1822 (art. 40 y ss, 71 y ss, 98 y ss, 105 y ss, 119 y ss).

Por otro lado, el desarrollo científico que tiene lugar en el siglo XIX supone un avance para las técnicas de protección de la salud, que modifican sustancialmente la normativa sanitaria. La corriente higienista y la era bacterio-

lógica que se desarrollan en Europa durante este siglo, se empiezan a sentir en España a finales del mismo (S. XIX).

La "policía sanitaria", reflejo de la vinculación de lo sanitario con la materia de orden público, pierde su papel caracterizante a medida que se perfeccionan los medios de lucha contra las enfermedades contagiosas y control de las epidemias. Así, en la Instrucción General de Sanidad de 1904 (I.G.S., 1904) las técnicas policiales se encuentran diluídas entre otras muchas, siendo además, el primer texto sanitario de alcance general que recoge los planteamientos higienistas en epígrafes dedicados a "Higiene provincial y municipal". Se aprecia asimismo, en el Anexo II de la I.G.S. de 1904, el predominio de un mayor carácter técnico-científico.

En la concepción tradicional, en la que la salud pública se concibe como elemento integrante del orden público, la competencia en materia sanitaria recaía sobre órganos administrativos de competencia general - Ministerio de la Gobernación (Dirección General de Sanidad)- auxiliados por órganos consultivos -administración periférica especializada en sanidad-. Situación que no cambia hasta que en 1977 se crea un Ministerio específico en materia sanitaria. Este hecho fue desencadenado por la dispersión de competencias que en distintos aspectos de materia sanitaria se había generado. Situación difícil de encajar con

los esquemas en vigor de la Ley de Sanidad de 1855 y la Instrucción de 1904.

Desde este marco histórico, el camino hacia el reconocimiento de la universalidad del derecho a la salud en 1978, pasa por un único texto legal que trata la materia sanitaria de forma global (Ley de Bases de la Sanidad Nacional 1944) y por el reconocimiento del papel preponderante en el derecho a la protección de la salud de la asistencia sanitaria frente al de la protección a la salud colectiva.

Con la organización de la asistencia sanitaria se suscita una atención pública más continuada, lo cual no puede sorprender si se tiene en cuenta la enorme cuantía de los recursos públicos dedicados a aquella. Tradicionalmente, los grandes cambios organizativos en la Sanidad Pública se habían producido como respuesta del poder público ante hechos que producían una grave conmoción general, ej. la Ley General de Sanidad de 1855 se aprobó en una situación en la que cundía el pánico por el cólera.

Ya en el periodo 1944-1977, el derecho a la salud aparece a un nivel doctrinal y en conexión con la Administración sanitaria, que se convierte en el aspecto central de la acción pública. Entre estas dos fechas caben destacar dos aspectos.

El primero, es la concepción de la función del Estado en materia sanitaria, constituido por la herencia de los esquemas decimonónicos junto con la aparición de técnicas de saneamiento e higiene, según la Ley de 1944. El segundo aspecto, se refiere al paulatino debilitamiento de la conexión tradicional entre sanidad y orden público que, aunque presente en la ley de 1944, es heredado del esquema básico de la Ley de Sanidad de 1855 y de la I.G.S. de 1904.

Sin embargo, sigue presente la proliferación institucional y la dispersión competencial, siendo un elemento decisivo en ello la creación del Seguro Obligatorio de Enfermedad en 1942 (por la Ley de 14 de diciembre de 1942).

Los consiguientes problemas de duplicidad planteados por esta situación se convierten en el tema central del movimiento de reforma de la Sanidad que surge a mediados de los años setenta.

Se propugna el reconocimiento del libre acceso de todos los ciudadanos a los hospitales públicos, la unificación del sector público sanitario y la consideración, dentro del papel del Estado en materia sanitaria, de la salud individual de cada ciudadano. Ideas que se manifiestan ya -a nivel de propuesta- en los años 74-75, pero que sólo tendrán manifestaciones concretas en el periodo de la transi-

ción política, con la reestructuración ministerial producida en 1977 ⁽³⁾ de la que surge el Ministerio de Sanidad y Consumo.

La creación del Ministerio de Sanidad en 1977, propicia una visión unitaria de los organismos institucionales y aglutinante de competencias departamentales dispersas (Ministerio de Gobernación, Trabajo, Agricultura, Educación, Justicia, Ministerios militares...) en materia sanitaria ⁽⁴⁾. Asimismo, se prepara el camino para el reconocimiento constitucional del derecho a la salud.

Así, el autor Escribano Collado ⁽⁵⁾ desarrolla el contenido del derecho a la salud como un derecho social, en espera del reconocimiento del derecho a la salud en nuestro ordenamiento jurídico. Este reconocimiento se materializa en el artículo 43 de la Constitución Española de 1978.

VI.2.2. EL TERMINO "ENSAYOS CLINICOS" APARECE EN NUESTRO ORDENAMIENTO JURIDICO.

Como se deduce de lo dicho hasta aquí, la ordenación farmacéutica existente se encuadra dentro de la protección de la salud colectiva que ejerce el Estado.

La intervención administrativa estaba ligada a la protección del orden público que compete a la Dirección General de Sanidad, dentro del Ministerio de la Gobernación (con las correspondientes autoridades periféricas) y a un buen número de Departamentos ministeriales que tratan sobre aspectos puntuales de la Sanidad.

Esta situación generaba una fuerte descoordinación de la actividad pública en materia farmacéutica. De esta forma se propicia, ya desde 1924 (R.D. 9 de febrero de 1924, Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas), la realización de varios esfuerzos recopilativos de la normativa existente en torno a los sectores de actividad farmacéutica.

El decreto de Especialidades Farmacéuticas de 1924 tuvo una importancia excepcional, en cuanto que significó la respuesta legislativa al fenómeno de la revolución industrial con la aparición de las Especialidades Farmacéuticas. El Decreto, con algún antecedente inmediato de alguna disposición anterior, establecía el principio de la autorización previa por la Administración Pública.

Podemos decir que, los primeros antecedentes legislativos de la actual normativa sobre ensayos clínicos tienen su raíz en la regulación sobre Especialidades Farmacéuticas. En ésta, la idea de la protección de la salud y su vínculo

con la protección del orden público está presente. Es más, el Ministerio de la Gobernación manifiesta este aspecto en textos legales de la época diciendo "...La Dirección General de Sanidad podrá denegar el registro siempre que motivos éticos, de interés sanitario o de orden público así lo aconsejen" (artículo 34, Decreto 2464/1963).

Como consecuencia de la fuerte descoordinación de la actividad pública en materia sanitaria surge, repetidamente, la necesidad de hacer una reagrupación de la normativa existente de la ordenación farmacéutica. En este marco se sitúan las Especialidades Farmacéuticas. Así, se pueden encontrar manifestaciones de este sentir, ..."Se impone poner fin a tan heterogéneo conjunto normativo..." (párrafo cuarto del Decreto 2446/1963).

Una primera intentiva consiste en tratar la elaboración y la venta de Especialidades Farmacéuticas bajo una misma norma legal (Real Decreto 9 de febrero de 1924, Decreto 2464/1963 de 10, de agosto, Orden de 12 de agosto de 1963).

La segunda reagrupación es más selectiva, se separa la actividad registral en sí de lo que es la elaboración de las Especialidades Farmacéuticas. Esta etapa se apoya en el reconocimiento de la importancia no sólo sanitaria sino también socioeconómica de las Especialidades Farmacéuti-

cas. Idea reflejada en el Decreto 849/1970 de 21 de marzo ("Por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas") que, en su párrafo segundo dice: "..La creciente importancia, no solamente sanitaria sino también económica y social, de las especialidades farmacéuticas, el incremento de su consumo y la conveniencia de adecuar la normativa vigente a la vista de las experiencias y resultados de los últimos años han aconsejado, dentro de las medidas en estudio para la mejor ordenación de las actividades farmacéuticas, actualizar alguna de las disposiciones en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas..".

A partir de este momento, podemos establecer un paralelismo entre la evolución legislativa de las especialidades farmacéuticas, concretamente de la ordenación registral, y la aparición del término "Ensayos Clínicos" en nuestro ordenamiento jurídico.

Existen varios indicios demostrativos de que el origen de la normativa específica actual, en materia de Ensayos Clínicos, deriva de las primeras disposiciones de registro de medicamentos, concretamente de los requisitos en cuanto a información clínica de la solicitud de registro.

Por ello, no es de extrañar que la intervención administrativa, que en éstas ya está presente (R.D. 9 Feb 1924, artículo 16), se mantenga hasta nuestros días en la realización de estudios de investigación clínica.

Las especificaciones que sobre la información clínica se exigen van evolucionando en complejidad. Al principio tan sólo se requiere una justificación de la acción terapéutica de la especialidad farmacéutica (re. artículo 16, R.D. 9 febrero de 1924), más tarde se determina la necesidad de una memoria farmacológica (Decreto 2464/1963, sección primera, cuatro) y posteriormente se formula en términos de datos clínicos y de realización de experiencias clínicas en centros españoles (artículo 15-c - sección II y artículo 21 - sección II, de la Orden de 12 de agosto de 1963). Sin embargo, la obligatoriedad en cuanto a la realización de experiencias clínicas no aparece hasta 1970 (artículo 5, Decreto 849/1970), y no es hasta 1973 cuando se incluye el término de los "Ensayos Clínicos" como tal (artículo 3, Decreto 1416/1973, de 10 mayo) en nuestra legislación.

Así pues, la normativa específica que a partir de 1962 (tragedia de la Talidomida) se desarrolla internacionalmente sobre la comercialización de especialidades farmacéuticas no se refleja firmemente en España hasta la década de los setenta. Es cuando el Ministerio de la Gobernación promulga la primera de dos normativas, Decreto 849/-

1970 (al que seguirá el Decreto 1416/1973), en las que regula el aspecto de la comercialización separado del de la elaboración de las especialidades farmacéuticas.

Continuando con el propósito de mejora de la ordenación farmacéutica que se había emprendido ya con el Decreto 2464/1963, el Ministerio de la Gobernación dicta el Decreto 849/1970 de 21 de marzo de 1970. En este texto jurídico se hace eco de la importancia económica, social y sanitaria que a nivel internacional se ha dado a las especialidades farmacéuticas. En definitiva, el Decreto de 1970 actualiza e introduce requisitos técnico-farmacológicos y analíticos en las disposiciones vigentes sobre registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas: realización de experiencias clínicas (artículo 2.e), estableciendo ya la obligatoriedad (artículo 5) de llevar a cabo experiencias clínicas en centros españoles cuando se trate de un nuevo principio solo o asociado, o cuando se pretendan aplicar principios activos, solos o asociados, con indicaciones terapéuticas distintas a las conocidas.

Tres años más tarde, en 1973, el procedimiento registral en sí será objeto en exclusiva de toda una normativa (Decreto 1416/1973 de 10 de mayo sobre regulación de registro farmacéutico). No obstante, podemos encontrar en la Orden de 12 de agosto de 1963 (que desarrolla el Decreto 2464/

1963) el primer eslabón, que conducirá a reconocer la importancia de los datos clínicos como criterio sobre el que se enjuiciará la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica. Esta norma es dictada tres años antes de la ratificación por España del "Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos (New York, 19 de diciembre de 1966)" ⁽⁶⁾, e introduce como opcional para el solicitante de un registro la realización de experiencias clínicas bajo la intervención administrativa del Estado (artículo 21).

En la citada normativa del 73 que regula en exclusiva el procedimiento formal de registro (Decreto 1416/1973, de 10 mayo sobre regulación del registro farmacéutico), es cuando aparece por primera vez el término "Ensayos Clínicos", siendo parte integrante de la memoria terapéutica de la solicitud de registro. La información que debe constituir la solicitud de registro aparece por primera vez claramente diferenciada entre una memoria farmacológica-terapéutica y una memoria analítica (artículo 3 y 4, respectivamente). Esta normativa deroga todas las especificaciones que sobre la solicitud de registro de especialidades farmacéuticas se habían dictado en la Orden de 12 de agosto de 1963 (artículos 13, 15-19: características fisico-químicas y farmacológicas), así como en el Decreto 849/1970 (artículo 2: documentación técnica). Con todo, la intervención

administrativa del Estado sigue vigente (art.21, Orden de 12 de agosto, 1963).

VI.2.3. DEFINICION FORMAL DE ENSAYO CLINICO: PRIMEROS TEXTOS ESPECIFICOS EN EL ORDENAMIENTO JURIDICO.

La definición de "Ensayo Clínico" aparece cuando se dicta la primera norma específica en esta materia: Real Decreto 944/1978 (artículo primero-uno) ⁽⁷⁾, Ministerio de Sanidad y Seguridad Social ⁽⁸⁾.

El proceso de gestación de esta primera normativa discurre, como hemos mencionado anteriormente, en paralelo con la reagrupación legislativa emprendida por el Ministerio de la Gobernación en torno a los distintos sectores de la actividad farmacéutica. El periodo abarca desde 1963 (Decreto 2464/1963 y su desarrollo en la Orden 12 de agosto de 1963) hasta 1973, año en el que aparece por primera vez el término Ensayo Clínico (Decreto 1416/1973, artículo 3).

Sin embargo, no queda aún formalmente establecido, como requisito para la autorización de comercialización, la eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados; si bien es, con el citado Decreto 944/1978, cuando se apunta por primera vez hacia la necesidad de un procedimiento de

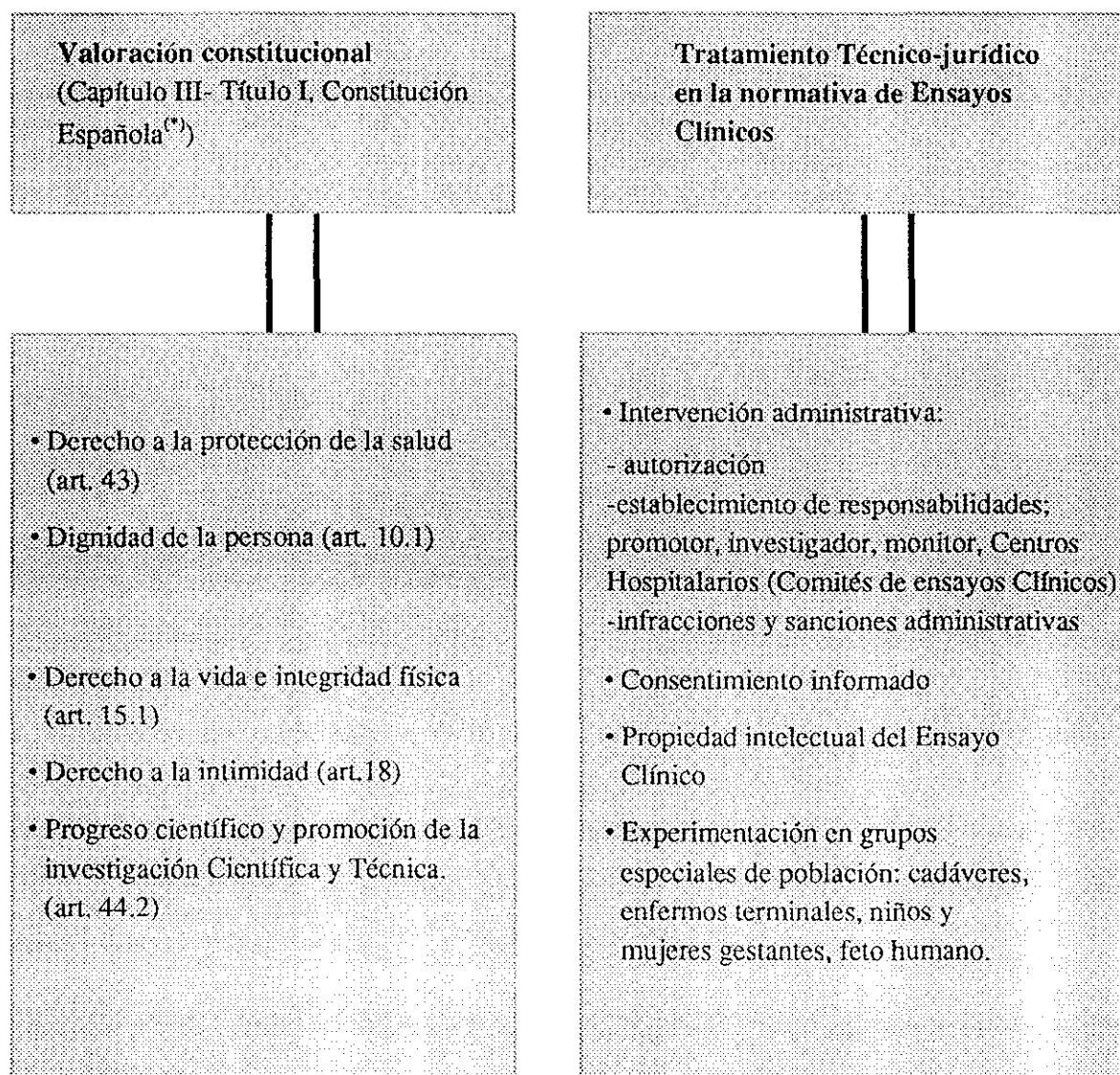
evaluación clínica como método para establecer la eficacia terapéutica del fármaco en estudio.

VI. 3. TRATAMIENTO TECNICO-JURIDICO CONSTITUCIONAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.

Si desde la consideración científica es necesario comprobar que los descubrimientos o avances teóricos son aplicables en la práctica mediante su experimentación en seres vivos, desde el Derecho se advierte que el cuerpo humano, la vida, la salud y la integridad de las personas no pueden ser objeto de tráfico. La naturaleza de estos intereses (bienes básicos de la persona) determina la intervención del Poder Público, mediante la elaboración de normas, dictadas con la finalidad primordial de proteger el interés de los individuos sometidos al ensayo.

Esta especial naturaleza de los intereses (cuadro No. 1) que participan en los ensayos clínicos, se haya reconocida constitucionalmente (derecho a la salud -art. 43-, dignidad de la persona -art. 10.1-, derecho a la vida e integridad física -art. 15.1, derecho a la intimidad -art.18-, progreso científico y promoción de la investigación científica y técnica -art. 44.2-,), determinando que los problemas de los Ensayos Clínicos sean objeto de normas concretas en nuestro país (Real Decreto de 1978 y su poste-

DERECHOS CONSTITUCIONALES DE LA PERSONA



Cuadro N°. 1 (Cap.VI)

(*) Preceptos de política social y económica en los que se contempla la salud individual y protección de la salud

rior desarrollo en la Orden Ministerial de 1982; Título tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento).

Desde un punto de vista técnico-jurídico, el ordenamiento del ensayo clínico se encuadra dentro de los derechos de la personalidad ("erga omnes"), definidos como aquellos poderes que el ordenamiento jurídico concede a la persona para la autoprotección de los intereses inherentes a la misma, en su aspecto tanto material como moral.

Estos derechos tienen atributos cuyo carácter es ser **esenciales**, en el sentido de que corresponden a toda persona por el hecho de serlo; **absolutos**, porque atribuyen un poder inmediato y directo sobre el aspecto de la propia persona de que se trate y frente a todos; y **no patrimoniales**, por lo que también son indisponibles, intransmisibles, irrenunciables, inembargables e imprescindibles.

De hecho, la protección civil y penal de la salud precede en el tiempo a la afirmación de un derecho a la salud individual de la persona. Sin embargo, esta protección no ha sido suficiente para que se afirmara un derecho subjetivo de la persona a su propia salud, si no es hasta que se afirma constitucionalmente.

Así pues, los derechos de la personalidad son reconocidos constitucionalmente como derecho absoluto, cuyo respeto es

exigible, "erga omnes", obligando a los demás sujetos -no sólo al Estado- a abstenerse de comportamientos lesivos. La protección de estos derechos se garantiza fundamentalmente en el ámbito de los ordenamientos civil y penal.

Desde la perspectiva de los Códigos Penales esta protección se contempla a través de la figura de "lesiones", delitos cuyo bien jurídico protegido es la salud y la integridad corporal de las personas (artículo 418 y ss del Código Penal; en éste resulta patente el carácter protector de la salud e integridad física de las personas ⁽⁹⁾) .

Desde la óptica del Derecho civil, se realiza una protección a través de la obligación de reparar los daños causados a este bien de la persona (artículo 1902 ⁽¹⁰⁾ del Código Civil, contiene una cláusula genérica que nuestra jurisprudencia -sentencia del Tribunal Supremo de 28 de febrero de 1959- ha dictado refiriéndose concretamente a la salud, como bien cuyo daño puede dar lugar al surgimiento de una obligación de reparar).

VI.3.1. INTERESES CONSTITUCIONALES DEL SUJETO.

El tema de protección a la salud ha encontrado en la Constitución un amplio tratamiento de modo que son numerosos

los preceptos ⁽¹¹⁾ que hacen referencia al mismo -a los que todavía hay que añadir las reglas constitucionales sobre la distribución de competencias entre el Estado y las Comunidades Autónomas en materia sanitaria (especialmente art. 148.1.21 y 149.1.16)-.

Todo este amplio conjunto de menciones que explícita o implícitamente hacen referencia a la protección de la salud refleja un fuerte protagonismo del Estado sobre la materia, protagonismo que tiene muy diversas y numerosas manifestaciones y, cuyo punto de mira, se sitúa ya no sólo en la tradicional protección de la salud pública o salud colectiva, sino también en la atención de la salud de cada ciudadano en particular.

Por otra parte, este conjunto de menciones sobre la salud (anteriormente referidas ⁽¹²⁾), permite distinguir entre el tratamiento constitucional de la salud (art. 43 de la Constitución) y, el derecho a la protección de la salud como una norma concreta que se inserta dentro del contexto que le suministra ese tratamiento más amplio.

En el tratamiento constitucional de la salud destaca el artículo 43 (ubicado dentro del Capítulo III, Título I de la Constitución ⁽¹³⁾), que tras afirmar el derecho a la protección de la salud, contiene una serie de mandatos para

los "poderes públicos" en relación con el tema, así como una remisión al legislador.

La expresión "derecho a la protección de la salud" utilizada en el artículo 43 de la Constitución ⁽¹⁾ adquiere un valor de enunciado general comprensivo de figuras que tienen una estructura y alcance distintos: a) Derecho a la salud como derecho de todo ciudadano a las prestaciones sanitarias del Estado; b) Derecho a la salud como posición subjetiva desarrollada por los poderes públicos para proteger la salubridad pública (sanidad ambiental, alimenticia, farmacéutica, veterinaria, ..etc.); c) Derecho a la salud como derecho de cada persona a que su propia salud no se vea amenazada ni dañada por acciones externas realizada por cualquier sujeto público o privado (derecho "erga omnes").

VI.3.2. PRIMERA REGLAMENTACION DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.

La valoración constitucional de los derechos de la persona están presentes como base de la primera reglamentación de las actividades de investigación clínica: Real Decreto 944/1978 y Orden Ministerial del 3 de agosto de 1982.

Así, el derecho a la protección de la salud (art. 43) y dignidad de la persona (art. 10.1) son la base para la actuación administrativa. Los derechos a la vida e integridad física (art. 15.1), a la intimidad (art. 18) y la promoción de la investigación científica y técnica (art. 44.2) son el fundamento del tratamiento jurídico del consentimiento informado, de la propiedad intelectual del ensayo clínico y de la experimentación en grupos especiales de población.

VI.3.2.A. LA INTERVENCION ADMINISTRATIVA DEL ESTADO EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.

El segundo aspecto del derecho a la protección de la salud (apartado b) antes mencionado) como posición subjetiva desarrollada por los poderes públicos, se refiere a la gama de cuestiones objeto de regulación normativa por leyes ó reglamentos de Intervención por la Administración Pública.

Así, la Intervención Administrativa del Estado en la cuestión de Ensayos Clínicos se refiere a la autorización concedida por éste para la realización de Ensayos Clínicos, delimitación de responsabilidades (promotor, investigador, monitor, Centros Hospitalarios -Comités de Ensayos Clínicos-) y establecimiento de infracciones y sanciones admi-

nistrativas.

VI.3.2.A.1. AUTORIZACION ADMINISTRATIVA.

En la normativa sobre ensayos clínicos, Real Decreto 944/-1978, de 14 de abril, desarrollada por la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 3 de agosto de 1982, se parte del principio de que todo ensayo clínico de un producto farmacéutico, para ser realizado en el territorio nacional, deberá contar con la autorización administrativa de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, cuya propuesta habrá sido informada por el Centro Nacional de Farmacobiología, después de estudiado el expediente presentado. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica y la de asistencia sanitaria tienen, además, facultades para suspender en cualquier momento o fase un ensayo clínico cuando así sea aconsejable por razones sanitarias, de seguridad de los enfermos o del propio desarrollo, evolución y resultado de los mismos (art. 8º del Real Decreto 944/-1978).

De acuerdo con esta reglamentación se considera susceptible de ensayo clínico cualquier sustancia, producto o agente medicamentoso que pueda ser comprendida en alguna de las siguientes categorías:

- a) Estructuras químicas o principios activos nuevos, incluidos los excipientes;
- b) Combinaciones nuevas de medicamentos conocidos;
- c) Modificaciones farmacogalénicas incluidas las de liberación retardada, de medicamentos existentes;
- d) Nuevas indicaciones terapéuticas de medicamentos ya utilizados;
- e) Nuevas posologías y vías de administración o formas farmacéuticas de medicamentos existentes.

La autorización se obtiene mediante una instancia suscrita por el promotor y por el farmacéutico responsable de la elaboración y control de las muestras del preparado objeto del ensayo que debe ir acompañado de: el compromiso formal del investigador de salvaguardar las normas éticas recogidas en las Normas del Código Deontológico del Consejo General de Colegios Médicos y las internacionalmente aceptadas en las declaraciones de Helsinki y Tokio; los objetivos que se pretenden alcanzar o cubrir; los procesos patológicos que se investigan; los datos y ensayos pre-clínicos; la cualificación de los investigadores; los criterios de valoración y evaluación del ensayo; las características, condiciones y medios a utilizar; el sistema a emplear para la recogida de datos.

VI.3.2.A.2. RESPONSABILIDAD LEGAL.

En términos generales puede entenderse por responsabilidad el principio según el cual todo aquel que contraviene un deber de conducta se encuentra en la obligación de resarcir el daño causado y de restaurar el orden jurídico perturbado.

Más como quiera que la obligación de responder se encuentra recogida en normas de distinto carácter y la imposición de las correspondientes sanciones puede, consiguientemente, realizarse por diferentes autoridades, se plantea el problema de distinguir las distintas esferas de responsabilidad y de establecer la posibilidad de que los mismos hechos puedan, a la vez, ser objeto de sanción por diferentes autoridades en virtud de normas de diferente naturaleza.

También, en términos muy generales suele decirse que la responsabilidad administrativa deriva de la infracción de las normas que con este carácter reglamentan una actividad (en este caso la realización de ensayos clínicos), que la responsabilidad penal supone la infracción de un deber de conducta específicamente tipificado en el Código o Leyes penales que lleva aparejada la noción de punibilidad, y que la responsabilidad civil implica la transgresión de un

deber impuesto por el contrato o del genérico principio del alterum non laedere.

Podemos decir que todos los intervinientes en el ensayo (promotor, monitor, investigador y comité consultivo) responden ante las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria (responsabilidad administrativa) de los ensayos clínicos en los que participan. Todo ello sin olvidar la posible responsabilidad penal (lesiones) o civil (resarcibilidad del daño causado por acción u omisión culposa) que pueda derivarse.

Como en la Ciencia Médica, en general, en los Ensayos Clínicos la complejidad es cada día mayor y la figura del médico individual ha dado paso a la concurrencia de un equipo médico y de otros profesionales sanitarios, cada uno con especialidades y cometidos diversos y, por lo tanto, con obligaciones distintas que asumir. Jurídicamente es necesario determinar a quién puede exigirse la responsabilidad en estos casos.

No pueden darse soluciones apriorísticas y generales, sino que la respuesta depende de cada uno de los casos concretos y de los factores que hayan influido en la producción de un resultado dañoso.

El criterio general puede ser el principio de jerarquización de las funciones, con la consiguiente unidad de criterio, pero sin perjuicio del respeto debido a las exigencias de la responsabilidad profesional individual (penal o civil).

En general, puede entenderse que la responsabilidad administrativa afectará al Promotor en el caso de insuficiencia de las investigaciones propias o en el caso de que el daño pueda haberse producido por defectos organizativos o del criterio básico elegido para la experimentación, mientras que serán responsables los Investigadores, Monitores y el Comité de Ensayos Clínicos cuando el evento dañoso se haya producido como consecuencia del incumplimiento de las concretas obligaciones que les imponen las normas administrativas vigentes.

No obstante, podrá exigirse responsabilidad civil, para resarcir el daño causado, y/o penal por las posibles lesiones o mutilaciones permanentes que se hayan causado, y a cuya producción no puede extenderse el consentimiento, como tampoco se librará de responsabilidad en el caso de que el consentimiento no haya sido informado suficientemente, por desconocimiento o equivocada valoración, de los resultados no previstos de la experiencia o de las complicaciones que puedan surgir a lo largo del ensayo.

VI.3.2.A.3. INFRACCIONES ADMINISTRATIVAS Y SANCIONES.

La administración se reserva la potestad de sancionar las infracciones de la reglamentación administrativa de los ensayos clínicos, así como la de suspender en cualquier momento o fase un ensayo clínico cuando así sea aconsejable por razones sanitarias, de seguridad de los enfermos, o del propio desarrollo, evolución o resultado de los ensayos.

Entre las infracciones tipificadas en materia de ensayos clínicos hay que destacar, en relación con el sujeto del ensayo, la tipificación como falta grave la de no informar al sujeto del ensayo en los términos y condiciones que mencionaremos al hablar del Consentimiento informado (re. art. 5, O.M. 3 agosto de 1982) y, como faltas muy graves, las faltas graves de las que se derive peligro para la salud del sujeto de ensayo y, las de falsear el consentimiento.

VI.3.2.B. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO: LIMITES ETICOS DEL ENSAYO CLINICO.

En el tercer aspecto mencionado, al referirnos al derecho a la protección de la salud (apartado c)), éste queda em-

parentado con los derechos a la vida y a la integridad física y, con el derecho a la dignidad de la persona.

Al igual que cualquiera de los derechos de la personalidad constitucionalizados ⁽¹⁴⁾ la salud aparece como un derecho absoluto cuyo respeto es exigible "erga omnes".

Pero es que, además, la nota de extrapatrimonialidad que acompaña a los derechos de la personalidad impide que el consentimiento pueda ser calificado de contractual, por lo que la relación que se establece en un ensayo no puede considerarse lícita o ilícita por el solo hecho de que exista ese consentimiento, y por otro lado, la relación que se establece en un ensayo clínico tampoco puede regularse, modificarse o extinguirse por la voluntad de las partes, sino por la Ley.

Partiendo de este principio general de licitud en base, en todo caso, al consentimiento libre del sujeto del ensayo hay que considerar dos apreciaciones.

La primera, desde un punto de vista jurídico se entiende que la única justificación de un tratamiento o de una intervención quirúrgica es la cura o el alivio del enfermo como fin inmediato. Del carácter absoluto de esta regla es consecuencia inmediata que ni aún el consentimiento puede autorizar el ensayo o eximir la responsabilidad. La expe-

rimentación humana es según esta concepción, un acto en sí mismo ilícito, y esta tara de ilicitud no puede eliminarse por el consentimiento del sujeto de ensayo, porque el consentimiento contrario al orden público resulta inoperante.

La segunda apreciación es que, aún considerando la experimentación humana ilícita en sí misma por violar la integridad de la persona humana, se admite que la costumbre pueda otorgar cierto campo de aplicación a la experimentación científica siempre que se den los requisitos de proporcionalidad entre el interés del individuo que se somete a él, y de prudencia en el sentido de que no se actúe prematuramente y de que se hayan tomado las precauciones requeridas para el caso, y cuando la lesión eventual que se pueda producir no sea previsiblemente grave ni peligrosa.

Por tanto, puede decirse que contando con el consentimiento libre del sujeto del ensayo, la experimentación será lícita en tanto en cuanto no afecte a aquellos bienes de la personalidad de los que el sujeto no puede disponer, es decir, siempre que no haya razones para pensar que el experimento puede perjudicar a la vida o la integridad física o mental de la persona que se someta a él.

Incluso las declaraciones internacionales, de las que puede ser ejemplo la carta de Venecia de 1955, así como las regulaciones positivas, se inspiran en el principio de li-

cidad de la experimentación con la rigurosa exigencia de la observación de los principios y normas deontológicos de las profesiones médicas y farmacéuticas.

De acuerdo con la carta de Venecia, "la investigación de nuevos fármacos tiene la finalidad de aportar al médico unos instrumentos válidos y cada vez más adecuados para la terapia y la prevención de las enfermedades. Debe considerarse una rama particular de las Ciencias Médicas y, por lo tanto, reconoce como sus fines fundamentales el conocimiento científico y el beneficio de la humanidad que sufre".

De ahí que pueda concluirse que la experimentación humana debe guardar los límites de una ética intransigente y de un respeto absoluto a los derechos del individuo. Sus principios básicos se podrían reducir a: conciencia, beneficio, seguridad y consentimiento.

Conciencia en el sentido de profunda ética profesional, de no emprender ni perseguir un ensayo sin una garantía suficiente de eficacia y de inocuidad o sin una razonable garantía de que el ensayo será eficaz.

Beneficio, pues debe ser rechazable toda experimentación innecesaria o que no lleve consigo algún progreso científico.

Seguridad, que exige eliminar en lo posible el riesgo para evitar todo tipo de daño, por lo que se impone que el nuevo producto haya sido probado previamente en animales, de un modo correcto y amplio, reduciendo al mínimo los riesgos de su empleo humano. Por lo tanto, en todo ensayo clínico se requiere un cuidadoso cálculo de los riesgos y beneficios.

Finalmente consentimiento, para el que deben ser exigibles todas las solemnidades y garantías a fin de obtener la certeza de que ha sido otorgado libremente y por una persona capaz.

La primera legislación española (Real Decreto de 14 de abril de 1978, desarrollado por la Orden de 3 de agosto de 1982) contiene las siguientes consideraciones que a continuación expondremos.

El preámbulo de la Orden de 3 agosto de 1982 se inspira en el respeto a las consideraciones internacionales de Helsinki y Tokio y a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones interesadas, que obliga a respetar, mientras que el artículo séptimo punto dos del Decreto condiciona la autorización para la realización de ensayos al compromiso formal del investigador de salvaguardar estas normas éticas y, además, las re-

cogidas en el Código Deontológico del Consejo General de Colegios Médicos.

El artículo 32.4 del Código Deontológico dispone especialmente que la experimentación en el hombre sano sólo podrá admitirse cuando el sujeto sea mayor de edad, se encuentre en situación de dar libremente su consentimiento por escrito, haya sido informado cabalmente de la naturaleza de la investigación, se le garantice el derecho de interrumpir el ensayo en cualquier momento y las condiciones de vigilancia médica puedan hacer frente a cualquier complicación. Y por otra parte, el artículo 32.5 prohíbe cualquier investigación que pueda deteriorar o mermar la conciencia moral del sujeto o atente contra su dignidad.

En nuestro Derecho, el Real Decreto 944/1978 únicamente contiene, con referencia a los estudios realizados en voluntarios sanos, la declaración que considera ensayos clínicos a los estudios que así se realicen, que deben ser rigurosamente controlados y a efectos de estudiar la cinética, metabolismo y tolerancia en el organismo humano de un nuevo fármaco, siempre que la experimentación animal previa haya demostrado el interés y la seguridad para su empleo en humanos, añadiéndose en la exposición de motivos de la Orden de 1982, que el ensayo clínico debe ir en todo caso precedido por una experimentación galénica, farmacológica y toxicológica en animales para salvaguardar hasta

donde sea científicamente posible y, desde el principio de la integridad física y mental de las personas sometidas al mismo.

La Orden pone especial interés en regular la información y la constancia del consentimiento del sujeto objeto del ensayo, disponiendo que, después de recibir una información adecuada sobre fines, metodología y posibles riesgos del ensayo, debe otorgarse voluntaria y libremente, y en presencia de un testigo, el consentimiento al investigador.

En el caso de estudios de Fase I en voluntarios sanos este consentimiento deberá hacerse por escrito.

La información al paciente ante testigos se realizará por el investigador en lenguaje inteligible, no técnico, y dará oportunidad para preguntas y discusiones.

Describirá los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se prevean, tanto para el propio sujeto de ensayo como por su generalización a otros; se hará mención de la metodología a utilizar en el ensayo, siempre que sea distinta a la habitual. Asimismo, se aclarará que el ensayo es independiente del tratamiento ordinario y que el sujeto del ensayo puede salir voluntariamente del mismo en el momento que él lo desee.

Cuando el consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser éstos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento sus representantes legales.

En cualquier caso, el investigador y el testigo suscribirán un documento en el que se acredite que dicha información ha sido dada al sujeto y que éste ha consentido voluntariamente en participar en el ensayo. El precitado consentimiento puede ser retirado en cualquier momento del ensayo, con lo que el sujeto que lo retire será separado del mismo.

La declaración de Helsinki de 1964, revisada en 1989 en Hong-Kong, establece a este respecto, que el médico debe obtener el consentimiento voluntario y consciente del individuo, preferiblemente por escrito. Al obtener el permiso consciente del individuo, el médico debe observar atentamente si el individuo se ha formado una condición de dependencia hacia él, o si el consentimiento puede ser forzado. En tal caso, otro médico, completamente ajeno al experimento e independiente de la relación médico-individuo, debe obtener el consentimiento. El permiso consciente debiera obtenerse del tutor legal, en el caso de incapacidad física o mental o cuando el individuo es menor de edad ⁽¹⁵⁾, según las Disposiciones legales nacionales en cada caso.

VI.3.2.C. PROPIEDAD INTELECTUAL DEL ENSAYO CLINICO.

La propiedad intelectual del ensayo clínico tiene un carácter complejo, ya que está sujeto a una rígida protocolización que incluye estudios diversos; así los preclínicos de farmacología animal, farmacodinamia y farmacocinética y estudios analíticos de los preparados farmacéuticos a experimentar, todos ellos previos a la iniciación del ensayo clínico propiamente dicho.

En la realización del estudio clínico intervienen, junto al Promotor, el Equipo Investigador, los Monitores, el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital e incluso los sujetos del ensayo clínico, todos los cuales pueden tener intereses legítimamente atendibles.

Por otro lado, el artículo 14 de la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 3 de agosto de 1982, dispone que la publicación de ensayos clínicos o de los resultados que pudieran obtenerse, se efectuará de acuerdo con los siguientes criterios: a) será legal, veraz y no incluirá error; b) su objetivo será meramente informativo a profesionales sanitarios y nunca con fines promocionales; c) en la publicación de un ensayo clínico se señalará la denominación genérica del producto objeto del ensayo; d) no se permitirá la inclusión en la publicación de ensayos clíni-

cos de la referencia directa o indirecta de especialidades farmacéuticas, salvo autorización expresa de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.

Con estos datos preliminares, podemos acometer el estudio de la naturaleza jurídica del derecho de la propiedad intelectual y de los intereses en juego para finalizar determinando a quién corresponde realmente la propiedad intelectual del ensayo.

La nueva Ley de la Propiedad Intelectual, Ley 22/1987, de 11 de noviembre, tras disponer en el artículo 1 que la propiedad intelectual de una obra, literaria, artística o científica, corresponde al autor por el solo hecho de su creación, establece que estará integrada por derechos de carácter personal y patrimonial, que atribuyen al actor la plena disposición y el derecho exclusivo a la exportación de la obra, sin más limitaciones que las establecidas en la Ley.

De ahí que en la propiedad intelectual tengamos que distinguir:

. la materia o cosa en que se objetiva la obra científica, o como dice la Ley de Propiedad Intelectual, la cosa material a la que esté incorporada la creación intelectual. A

este objeto, como tal, se le aplican las normas generales del tráfico de bienes;

. el derecho de propiedad intelectual, propiamente dicho, de disponer y explotar la obra científica sin más limitaciones que las establecidas en la Ley;

. los derechos personalísimos, inalienables e imprescriptibles de la condición del autor, que están en el ámbito de los bienes de la personalidad.

Por otra parte, en el ensayo clínico cuentan con intereses protegibles los sujetos del ensayo, derechos fundamentalmente dirigidos a la reserva de la intimidad personal.

Por ello, se produce o puede producirse una colisión entre este derecho a la intimidad personal del sujeto del ensayo y el derecho de disposición que corresponde al propietario intelectual de la obra científica.

Ahora bien, en este conflicto, el derecho a la intimidad puede salvaguardarse sin coartar el contenido propio del derecho de propiedad intelectual, bien mediante la introducción de cláusulas que restrinjan hasta donde sea posible el derecho a la intimidad del sujeto, o bien por la omisión en la obra científica de hechos o datos que impidan la identificación personal del sujeto salvaguardando el derecho a la intimidad.

En la Ley de Propiedad Intelectual, el art. 7. se refiere a los derechos sobre una obra que sea resultado unitario de la colaboración de varios autores, mientras que el art. 8 se refiere a la denominada obra colectiva, que es la creada por la iniciativa y bajo la coordinación de una persona natural o jurídica que la edita y publica bajo su propio nombre, pero que está constituida por la reunión de aportaciones de diferentes autores, cuya contribución personal se funde en una creación única y autónoma, para la cual haya sido concebida, sin que sea posible atribuir separadamente a cualquiera de ellos un derecho sobre el conjunto de la obra realizada.

Mientras que en la obra en colaboración, los derechos de propiedad intelectual corresponden a todos los autores, de modo que se requiere el consentimiento de todos para la divulgación y modificación de la obra y cada uno de ellos puede explotar separadamente sus aportaciones, salvo que causen perjuicio a la explotación común, en la obra colectiva, y salvo pacto en contrario, los derechos corresponden a la persona que la edite y divulge bajo su nombre.

En vista de las obligaciones que impone a los diferentes intervinientes en el ensayo clínico, debe concluirse que, la del ensayo clínico como obra científica deberá ser calificado normalmente como obra colectiva, con importancia decisiva del dato de que es el promotor no sólo la persona

que cuenta con la perceptiva autorización administrativa y que patrocina la experiencia, sino también la que responde del archivo de todos los datos, incidencias y resultados del ensayo e informa a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos de los resultados del mismos, mientras que el investigador es la persona que lleva a efecto la ejecución del ensayo pero ajustado a las especificaciones que se detallan en los protocolos.

En consecuencia, los derechos de propiedad deberán de corresponder al Promotor, en principio, y sin perjuicio de los pactos a los que se haya llegado y de los derechos personalísimos del autor.

VI.3.2.D. EXPERIMENTACION EN GRUPOS ESPECIALES DE POBLACION: CADAVERES, ENFERMOS TERMINALES, NIÑOS Y MUJERES GESTANTES, FETO HUMANO.

La experimentación sobre un cadáver no plantea mayores problemas, entendiéndose por la generalidad de los autores que es preponderante el principio del interés científico, al amparo del art. 44.2. de la Constitución. De acuerdo con el cual (los Poderes Públicos promoverán la Ciencia y la Investigación Científica y Técnica en beneficio del interés general) debe conducir a la autorización de la experimentación como regla general, salvo cuando conste la

oposición expresa del fallecido o de los herederos y la actuación médica respete y garantice los intereses razonablemente atendibles de los familiares (no desfiguración del cadáver, etc.).

Así, tanto la Ley 30/1979, de 27 de octubre, sobre extracción y transplantes de órganos, como la Ley 29/1980, de 21 de junio, de autopsias clínicas, permiten la extracción de órganos u otras piezas anatómicas de los fallecidos con fines terapéuticos o científicos en el caso de que los fallecidos no hubieran dejado constancia expresa de su oposición (art. 5.2. de la Ley 30/1979), y la realización de estudios autópsicos a pacientes fallecidos que, por sí mismos o a través de su cónyuge o de sus familiares en primer grado, no hubiesen manifestado su oposición al procedimiento, siempre que se garantice a los familiares la no desfiguración manifiesta del cadáver y la no comercialización de las vísceras (art. 3.2 de la Ley 29/1980), no entendiéndose como autopsias clínicas las tomas de muestras y las exploraciones realizadas dentro de las 24 horas siguientes al fallecimiento con la finalidad exclusiva de comprobar la causa de la muerte (art. 3.4. del Real Decreto 2230/82, de desarrollo de la Ley de Autopsias Clínicas).

De las actuaciones médicas en enfermos terminales con fines de ensayo clínico, así como de los ensayos llevados a

cabo en individuos sanos o enfermos y en niños, hemos mencionado con anterioridad las consideraciones en relación con el consentimiento informado, bastando aquí dejar indicado que el interés prevalente debe ser en este caso la conservación de la vida y de la salud. La remisión, casi en bloque, que el Real Decreto de 1978 hace al Código español de Deontología Médica es lo suficientemente expresiva en el sentido que ha de tratarse que el beneficio esperado sea superior al riesgo temido.

Hay que dejar también advertido en este lugar que los ensayos clínicos en niños y en mujeres gestantes o potencialmente gestantes, no pueden iniciarse sin que las sustancias a emplear hayan sido ensayadas previamente en adultos o en mujeres adultas no gestantes, y que al nuevo fármaco se le suponga una acción beneficiosa en el campo pediátrico o en los diversos cuadros propios de la gestación.

Por lo que se refiere, finalmente, al tratamiento del feto humano o del embrión con fines de experimentación clínica, la conclusión más segura parece ser la de no autorizar la experimentación con embriones fertilizados más allá de los 14 días después de producirse la fertilización o más concretamente, más allá del estado en que debe realizarse la implantación, rechazándose las investigaciones o experimentaciones en fetos humanos vivos.

VI. 4. ETAPA COMUNITARIA: LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HACIA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA.

La etapa Comunitaria se inicia el 1 de enero de 1986, cuando España es reconocida como miembro de pleno derecho de la Comunidad Europea (Tratado de adhesión de España y Portugal 12.6.85). Es entonces cuando la Comunidad Europea se decide a avanzar en una nueva etapa hacia su integración política y económica con la entrada en vigor del Acta Unica Europea el 1.7.87 (firmada en Luxemburgo el 17.2.-86). A partir de entonces se inicia la incorporación de España al proceso de construcción europea.

En este proceso adquiere especial importancia, dentro de la política industrial, el desarrollo de la innovación en el sector farmacéutico (requerimientos tecnológicos en el ámbito de la biotecnología y química fina) que contribuye en gran medida al progreso económico.

Así, la participación de España en el proceso de construcción europea y concretamente del mercado único farmacéutico se produce gracias al soporte que proporciona nuestra Constitución de 1978. Concretamente en su art.43 del derecho de protección a la salud y art. 149.1.16ª en el que

señala como competencia exclusiva del Estado la legislación sobre productos farmacéuticos.

Por otro lado, la Constitución introduce la opción descentralizadora en materia sanitaria, con un modelo de Estado organizado sobre el reconocimiento de autonomías territoriales.

La concrección del marco competencial sanitario se produce entre los años 1981-1985, en base a la jurisprudencia que el Tribunal Constitucional genera sobre la materia ⁽¹⁶⁾.

Un factor decisivo es el impulso que se inicia en 1983 desde el Ministerio de Sanidad y Consumo ⁽¹⁷⁾. Se hace un esfuerzo por definir y hacer efectiva una Política Nacional de Medicamentos, cuya novedad consistió, por un lado, en la ordenación hacia la salud de los españoles como objetivo superior. Por otro, se establece una estrategia de relaciones internacionales derivada de la característica internacionalidad del sector farmacéutico y la adhesión, que se preveía próxima, de España a la Comunidad Europea (C.E.).

Este periodo de transición termina con la aprobación de la Ley General de Sanidad (ley/1986, de 25 de abril o L.G.S.). Hay que señalar que la Ley trata el derecho a la protección a la salud bajo el principio de igualdad de to-

dos los españoles, compatibilizando la unidad del Sistema Sanitario con el ejercicio por las Comunidades Autónomas de sus competencias sanitarias.

La elaboración de este nuevo texto legal general en materia de sanidad responde a que el texto de carácter general anterior -la Ley de Bases de la Sanidad Nacional de 1944- había quedado claramente superado por la evolución social, sanitaria y también por la propia transformación institucional y legislativa. El principal logro de la L.G.S. consiste en la creación de un nuevo marco general -organizativo y competencial- necesario para la acción pública sanitaria en el Estado descentralizado. Para ello, toma como punto de partida la concepción global de la sanidad (todas las acciones públicas tienen que ver con la protección de la salud de los ciudadanos -arts. 1.1. y 45 de la L.G.S.) compatibilizando la autonomía con un único sistema sanitario que atiende a los valores de igualdad y solidaridad.

Puede decirse que la promulgación de la ley General de Sanidad en 1986 y la adhesión de España a las Comunidades Europeas el 1 de enero de 1986 fueron dos hitos importantes en el perfeccionamiento del marco jurídico español del medicamento; proceso que culmina con la promulgación y posterior desarrollo de la ley 25/1990 de 22 de diciembre, del Medicamento.

VI.4.1. MARCO JURIDICO PARA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: LEY 25/1990 DEL MEDICAMENTO.

La siguiente fase en la etapa comunitaria viene caracterizada por el establecimiento de una ordenación de medicamentos, en la línea de la Política Nacional de Medicamentos, que sirva como marco para conseguir la incorporación efectiva de España en el Mercado Europeo de Medicamentos.

La ley del Medicamento se configura, en instrumento institucional al servicio de los objetivos de la Política Nacional del Medicamento, así como en elemento clave del proceso de reforma a largo plazo.

Ha de sintonizar, por un lado, con los avances técnico-sanitarios a través de una política de evaluación de medicamentos, y por otro, con la reorganización de la asistencia sanitaria, especialmente en cuanto a los servicios farmacéuticos de atención primaria y normas relativas a la información y publicidad de medicamentos.

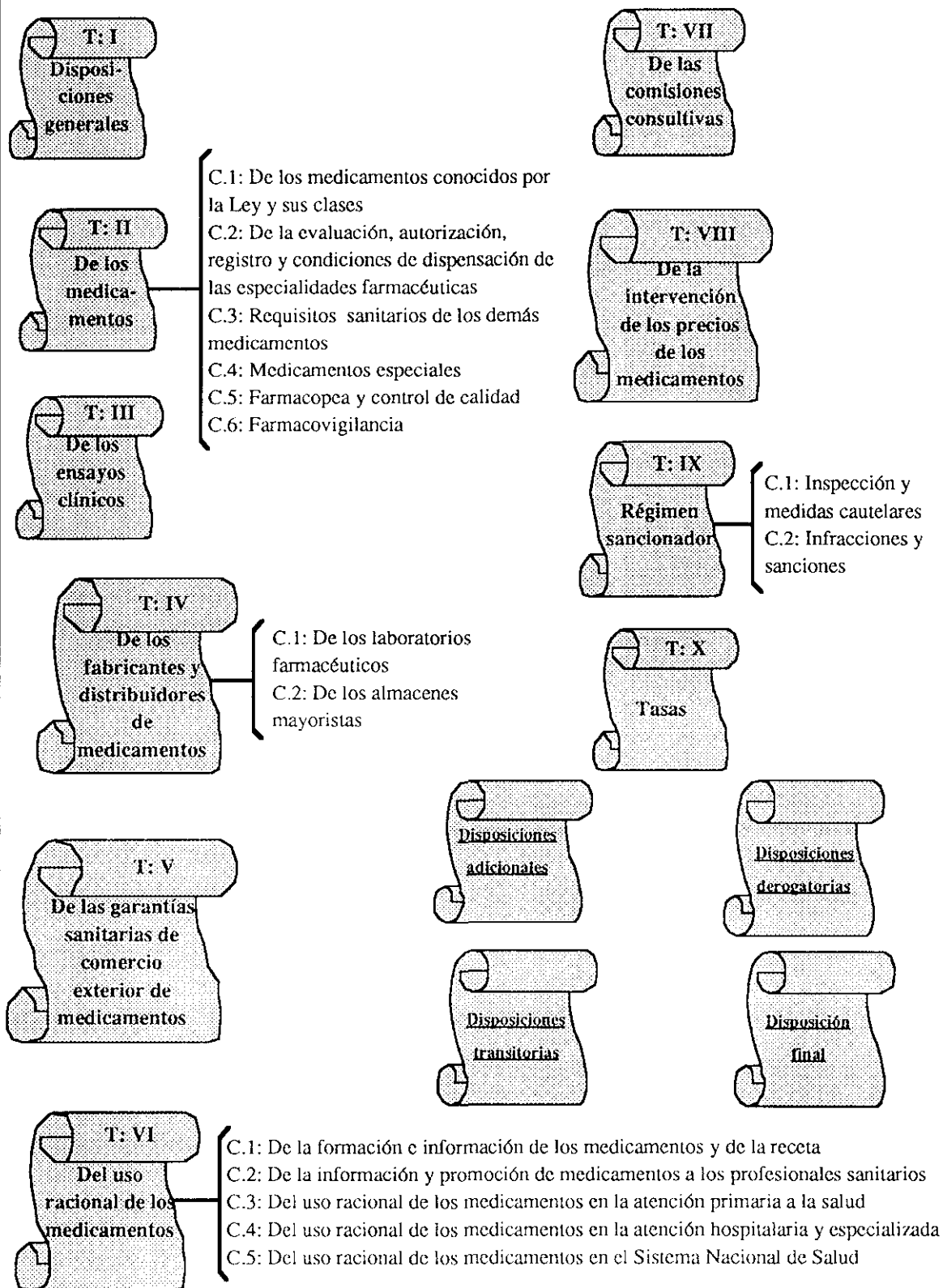
Nos referimos a la consecución de la línea marcada por la Comunidad Europea en cuanto al cumplimiento de normas que garanticen el más alto nivel europeo (calidad, seguridad y eficacia) de los medicamentos de uso humano comercializados.

La importancia de una política correcta de evaluación de medicamentos ha sido expresada por la Comisión de las Comunidades Europeas que, en un informe reciente ⁽¹⁸⁾, ha dicho que todos los registros de medicamentos se encuentran sumidos en una crisis general. No cabe duda de que ello es el resultado de los conflictos entre los imperativos de mercados, avances tecnológicos y progreso que los métodos y técnicas de evaluación de medicamentos han experimentado en los últimos años.

Con la Ley 25/1990 del Medicamento (cuadro No. 2), se establece el **marco general de actuación** para el futuro desarrollo del ordenamiento farmacéutico nacional. Así, ésta dice textualmente "...El objetivo primordial de la ley es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada..." ⁽¹⁹⁾ (párrafo 10 de la Exposición de Motivos, Ley 25/1990).

En el orden de conseguir medicamentos seguros, eficaces y de calidad, y en el marco de los compromisos con las exigencias comunitarias, la Ley inicia el proceso armonizador con las Directivas Comunitarias relativas a medicamentos de uso humano.

Ley 25/1990, 20 de Diciembre del Medicamento (B.O.E. num. 306)



Cuadro Nº. 2 (Cap. VI)

En el ámbito general de la Ley, se recoge la trascendencia social, sanitaria y profesional del Medicamento, en una norma de máximo rango con carácter muy reglamentarista. Parece ser que, en este caso, el objetivo ha sido reagrupar toda la legislación dispersa existente en el campo del medicamento y elevarla de rango. Ejemplo de ello es el Título Tercero, reglamentando los Ensayos Clínicos (o el artículo 30 que recoge con excesivo detalle la dispensación de especialidades farmacéuticas).

Concretamente, en lo que se refiere a los ensayos sobre productos farmacéuticos, la Administración Pública potencia sus servicios de farmacología clínica para mejorar el proceso de evaluación y realización de éstos.

Existen, además, otros factores técnico-administrativos que deben tenerse en cuenta.

Por una parte, el reconocimiento de nuestra legislación como uno de los obstáculos para la realización de ensayos clínicos, que es manifestado por los distintos sectores implicados. Así, la propia Administración reconoce la necesidad de emprender acciones encaminadas a agilizar el proceso de autorización administrativa (Plan de Fomento 1986, punto II. 3.1.3. acciones - F.1.). Esta burocratización y lentitud en la obtención de permisos se complica

aún más con los requerimientos básicos de las normas Comunitarias de B.P.C.

Por otra, el hecho de que en la actualidad, múltiples tecnologías y reglamentaciones influyen en el Ensayo Clínico, aumenta el riesgo de convertir la investigación de medicamentos en casi inviable, dado que la propiedad industrial protege durante 20 años, y que los estudios pre-clínicos y sobre todo clínicos se alargan más y más (cuadro No. 3); además, los costes se incrementan y por otro lado deseamos medicamentos más baratos.

En este sentido, el marco de actuación establecido por la Ley del Medicamento, pretende resolver parte de estos problemas apuntando a una renovación de la reglamentación sobre Ensayos Clínicos, que asegure la observancia de criterios éticos y científicos reconocidos a nivel Comunitario, pero que no interfieran o entorpezcan la realización de los mismos.

Así, el párrafo 31 de la Exposición de motivos de la Ley 25/1990 expresa esta voluntad, siendo necesaria la intervención administrativa para la salvaguardia del derecho fundamental de la salud de los ciudadanos.

FASES DEL DESARROLLO DE UN FARMACO (años/fase)

	1964	1981
Preclínico	1 -2	3 - 10
Clínico	1,2 - 3	3 - 9
Registro	0,3 - 1	0,6 - 1
TOTAL	2,3 - 5	9 - 13

Cuadro Nº. 3 (Cap.VI)

Fuente MIPS: Sociedad de estudios Médic. Farmac. RFA

VI.4.1.A. ASPECTO ECONOMICO.

Debemos reconocer la importancia de la unión entre medicamentos y desarrollo científico y tecnológico (Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica) tal y como pone de manifiesto el párrafo 7º de la Exposición de Motivos de la Ley 25/1990 ⁽²⁰⁾.

Según señala el propio Plan de Fomento (punto I.), la industria farmacéutica española precisaría adaptarse a la forma de operar de los países de la C.E., desarrollando las bases de una tecnología propia, de manera que pueda generar nuevos medicamentos para satisfacer las demandas sanitarias e industriales del país.

Dentro de las propuestas de actuación estratégica del plan, y en relación con las actividades de I+D -farmacología clínica- se contempla la realización de Ensayos Clínicos (Propuesta F).

Considera la necesidad de realizar ensayos clínicos en humanos como factor del progreso para la medicina y la terapéutica. El objetivo de la Propuesta F se centra en que las industrias españolas no contraten en el exterior estas actividades, si bien reconoce que la infraestructura española existente es insuficiente.

Las acciones derivadas para consolidar una infraestructura suficiente son: 1) revisión de la legislación vigente que afecta a Ensayos Clínicos en seres humanos, "...es necesaria una revisión del R.D 944/1978 por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el R.D. anterior" (II.3.1.3.-F.1, Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica, Ministerio de Industria y Energía, 1986); 2) Incrementar los medios y técnicas destinadas a la realización de ensayos clínicos - actuación prioritaria del FIS en la dotación a hospitales españoles-; 3) Fomentar la realización de Ensayos Clínicos en España, creando un clima de confianza y motivando al personal médico en especial.

De acuerdo con el objetivo fijado en el Plan, la regulación de ensayos clínicos que contiene la Ley favorecen unos mecanismos de evaluación de medicamentos rigurosos y claros que también favorecen la puesta en el mercado de productos verdaderamente relevantes para la asistencia sanitaria. Por un lado, la Ley establece requisitos rigurosos y por otro, simplifica y descentraliza la intervención administrativa con lo que se estimula y no se obstaculiza la investigación clínica de calidad. En este sentido, las empresas no incurrirán en los gastos y dificultades que supone el Registro si no anticipan un resultado positivo.

VI.4.1.B. ASPECTO CIENTIFICO Y ETICO.

Se establece la garantía de seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos como criterio que debe regir el proceso de evaluación previo a la autorización de comercialización de nuevos medicamentos. Aportación que debe hacerse a través de estudios clínicos y demás controles establecidos por las Directivas Comunitarias (párrafo 10-D-b, de la Exposición de Motivos Ley 25/1990).

Por ello, la Ley exigirá que los estudios, datos e informaciones que se presenten con la solicitud de licencia y avalen la especialidad, hayan sido realizados y vengan firmados por expertos con calificaciones técnicas y profesionales suficientes. Igualmente requerirá la observancia de las orientaciones preestablecidas en las fases de experimentación y ensayos de investigación clínica (Buenas Prácticas Clínicas o G.C.P.).

La realización de tales ensayos debe sujetarse a los principios éticos formalmente aceptados por la Comunidad Científica Internacional (mencionados anteriormente en el capítulo I). Tales principios quedarán salvaguardados en la ordenación de estas investigaciones, que quedarán sometidas a intervención administrativa, por autorización previa y calificación de la sustancia como "medicamento en fase de

investigación" cuando se vayan a investigar por primera vez en España.

VI.4.2. REGULACION DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA COMO ESTADO MIEMBRO DE LA COMUNIDAD EUROPEA.

Inspirándose en el respeto por los derechos fundamentales de la persona, establecidos por nuestra Constitución (mencionados ya en el apartado VI. 3.), el Título Tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento, titulado "De los Ensayos Clínicos", establece el marco legal necesario para garantizar el respeto por los aspectos éticos y científicos involucrados en la experimentación clínica, así como, ampara el desarrollo de normas legales subordinadas en concordancia con las disposiciones legales Comunitarias en la materia.

La disposición derogatoria de la ley 25/1990 del Medicamento, declara derogadas cuantas disposiciones se opongan a lo establecido en la Ley ⁽²¹⁾. Referido al ámbito de los ensayos clínicos sigue siendo aplicable el artículo 95-4 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, donde se señala que la autorización para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios asegurará que satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad que marque la legislación aplicable a

medicamentos, y en especial, se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Las disposiciones legales referentes a los Ensayos Clínicos están incluidas en el Título Tercero de la Ley (capítulo único), en donde se recoge casi íntegramente la normativa específica existente en esta materia (R.D. 944/1978 de 14 de abril, B.O.E. de 6 de mayo y Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982, B.O.E. del 12 de agosto), destacando las siguientes innovaciones:

- . obligatoriedad de un seguro de indemnidad para los sujetos sometidos al ensayo;

- . cambio de la denominación del Comité de Ensayos Clínicos a la de Comité Etico de Investigación Clínica (C.E.I.C.), con incorporación, junto a médicos y farmacéuticos, de "personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias";

- . se mantiene la intervención administrativa que supone la autorización previa para la realización de un ensayo clínico por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Sin embargo, merece especial atención la simplificación del trámite de doble autorización que existía hasta ahora (a la primera aprobación dada por el Comité del Centro le seguía la del

Mº de Sanidad y Consumo para cada uno de los estudios en particular).

En definitiva, se pretende lograr el reconocimiento de la validez interna y externa de los ensayos clínicos realizados en nuestro país.

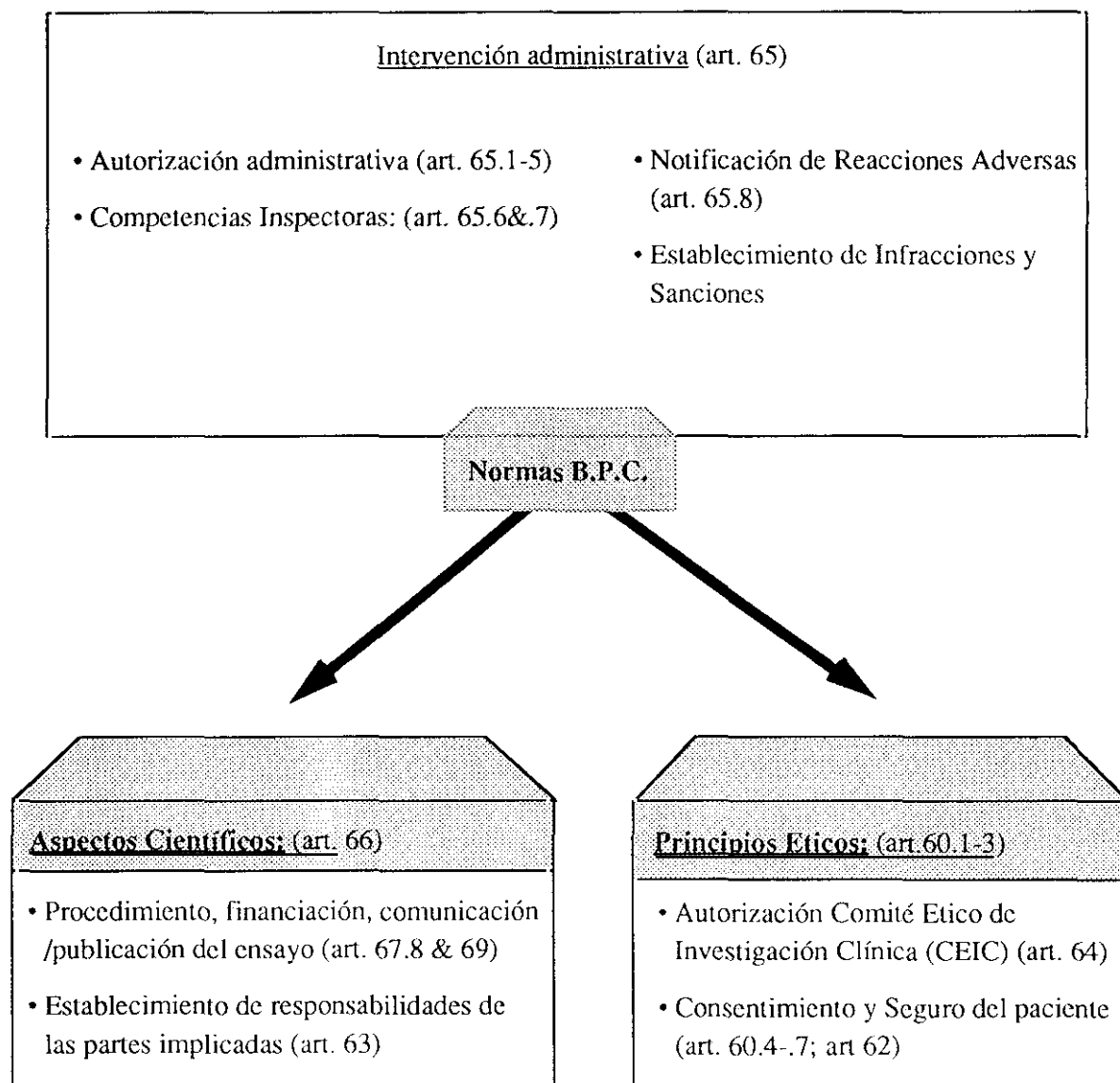
VI.4.2.1. LAS BASES DE LA ARMONIZACION LEGISLATIVA: TITULO TERCERO DE LA LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO.

Siguiendo la lógica del esquema ya apuntado (en el capítulo VI.4.1.), analizaremos las bases que el título tercero de la Ley 25/1990 establece para la aproximación legislativa con la Comunidad Europea en materia de ensayos clínicos (cuadro No. 4): actuación administrativa, aspectos éticos y científicos.

Dentro del proceso armonizador de legislaciones con la Comunidad Europea emprendido por la ley 25/1990 (párrafo décimo segundo - Exposición de motivos) se establece la observancia de la **normativa Buena Práctica Clínica (B.P.C.)** (artículo 65.7), siendo la Administración Sanitaria la responsable de asegurar su cumplimiento.

De esta forma se reconoce la obligatoriedad de seguir una serie de medidas de carácter administrativo necesarias pa-

TITULO TERCERO, LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO



Cuadro Nº. 4 (Cap. VI)

ra garantizar la validez externa e interna de los ensayos clínicos que se aporten como aval ante las autoridades sanitarias en la solicitud de registro de un nuevo fármaco (demostración substancial de la seguridad y eficacia de un nuevo medicamento).

Es el sistema constituido por las normas B.P.C. el que, en sí, permite comprobar que el estudio se ha efectuado de forma adecuada, siguiendo criterios científicos estrictos y respetando los principios éticos internacionalmente aceptados. De este modo, los resultados obtenidos podrán ser utilizados para avalar la solicitud de autorización para la comercialización de dicho fármaco.

VI.4.2.1.A. INTERVENCION ADMINISTRATIVA

La actuación de los poderes públicos se contempla en la Ley 25/1990 del Medicamento en relación con: la autorización administrativa (art. 65.1 y art. 38), la definición de competencias inspectoras para salvaguarda de la salud pública (art. 65.6), donde se contempla el respeto por las normas de "Buena Práctica Clínica" (art. 65-7), y la comunicación de acontecimientos adversos (artículo 65.8).

Asimismo, establece la aplicación de un regimen sancionador (art. 109.b.c) según la tipificación de faltas esta-

blecidas en la propia Ley (art. 107.b-10 y -11, art. 107.c-6).

VI.4.2.1.A.1. AUTORIZACION.

En este aspecto se mantiene la autorización administrativa como garantía de la protección de los sujetos sometidos a la experimentación clínica. Aspecto lógico, ya que la autorización de comercialización de nuevos medicamentos emana también de la Administración y está basada fundamentalmente en los resultados de los ensayos clínicos realizados con ese mismo fármaco.

Bajo la filosofía de agilizar el trámite burocrático y armonización legislativa con el resto de los E.m. de la Comunidad Europea, se sustituye el procedimiento de doble autorización (primero por el Comité del Centro y después por el M^e. de Sanidad y Consumo -D.G.F.P.S.-, según R.D. de 1978) por un sistema de "autorización previa" (art. 65.1 y art. 38, ley 25/ 1990 ⁽²²⁾).

Así pues, la autorización administrativa se concede para un concepto más amplio, que prevé desde un principio el programa de investigación global del nuevo producto, en distintas indicaciones, o el de aquel producto ya autori-

zado en indicaciones y/o dosificaciones distintas a las autorizadas.

La introducción del concepto de "producto en fase de investigación clínica" (P.E.I.) ⁽²³⁾, permite obtener una resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo para todo el programa de desarrollo, en que dicho producto va a ser objeto de investigación. Introduce, además, la variable tiempo, plazos de pronunciamiento (artículo 65.4, Ley 25/-1990) después de los cuales la autorización es automaáticamente concedida.

La primera consecuencia derivada del plazo de tiempo establecido en la Ley, es la agilización burocrática y comienzo más temprano de las experiencias clínicas. Por otro lado, se traduce en una mayor transferencia de responsabilidad por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo hacia los Comités Éticos en el proceso de intervención administrativa. Situación que globalmente sitúa la legislación nacional en materia de ensayos clínicos más en la línea de actuación de otros países comunitarios.

Otro aspecto derivado de la condicionalidad temporal de la autorización, expresada en el artículo 65.4, es que posibilita una actualización de la información sobre el producto (hallazgos pre-clínicos y clínicos) y por tanto, instrumenta en sí un mecanismo de control administrativo

durante el desarrollo del programa de investigación (P.E.I.).

El procedimiento para la autorización administrativa está establecido en dos etapas.

La primera consiste en la obtención de la autorización de un producto en fase de Investigación Clínica (P.E.I.), (artículo 38, Ley 25/1990).

Se solicitará del Ministerio de Sanidad y Consumo que califique como tal a toda nueva entidad química o biológica que no sea principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España (artículo 38.4): "Una especialidad farmacéutica no podrá ser objeto de investigación en personas excepto...o, en general condiciones diferentes para las que sea autorizada".

En la segunda etapa se obtendrá la autorización para la realización de ensayos clínicos. Se establece por el procedimiento de silencio administrativo positivo, ejercido por el M^º de Sanidad y Consumo en un plazo de 60 días. Se contemplan dos posibilidades según el tipo de estudio a realizar:

a) Autorización previa (artículo 65.1): Aplicable a los ensayos clínicos a realizar con "productos en fase de in-

vestigación clínica (P.E.I.)" o medicamentos ya autorizados, pero en nuevas indicaciones terapéuticas, que vayan a ser realizados en España.

b) Autorización bajo requisitos simplificados (artículo 65.1-párrafo segundo y .2): Podrá someterse a la solicitud de autorización con requisitos simplificados, los ensayos clínicos contemplados en la autorización de Producto en Fase de Investigación Clínica (P.E.I.) que sigan al primero autorizado.

En ambos casos (a, y b,) es requisito necesario el informe de conformidad previo del Comité Etico de Investigación Clínica (C.E.I.C.) acreditado ante el Ministerio de Sanidad y Consumo, según lo dispuesto en el artículo 64.1, Ley 25/1990.

Tratamiento especial reciben los ensayos clínicos que no reportan interés terapéutico alguno para el sujeto. El artículo 65.3, párrafo tercero, establece que estos estudios sólo podrán realizarse en centros acreditados por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

VI.4.2.1.A.2. BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C.).

Si bien, en la Orden Ministerial del 3 de agosto de 1982⁽²⁴⁾, se faculta a las Autoridades Sanitarias (Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y Planificación Sanitaria) con la capacidad para que establezcan sistemas de verificación del cumplimiento de la legislación vigente en materia de ensayos clínicos, no es sino hasta la presente Ley 25/1990 del Medicamento, cuando específicamente se dotan a éstas de capacidad inspectora como tal.

La Ley del Medicamento, en los puntos 6 y 7 del artículo 65, confiere facultades inspectoras a las Administraciones Sanitarias en materia de ensayos clínicos, permitiendo incluso que se investiguen las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial. Asimismo, obliga a las Administraciones Sanitarias a velar por el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica en el diseño, ejecución y comunicación de los ensayos clínicos.

Por otra parte, en su artículo 13.4, se dispone que en la solicitud de registro de una especialidad farmacéutica deben incluirse como garantía de eficacia, la realización de ensayos clínicos controlados por personas suficientemente cualificadas.

De esta forma España, como Estado miembro de la Comunidad, adopta lo dispuesto en la D 91/507/CEE (D.O. No. L 270, 26.9.91), Cuarta Parte (Documentación Clínica) apartado B: Realización de Ensayos Clínicos ⁽²⁵⁾.

VI.4.2.1.A.3. INSPECCIONES Y SANCIONES.

En este sentido la Ley 25/1990 establece, como responsabilidad de la Administración Sanitaria, las funciones inspectoras y las de velar por el cumplimiento de las normas B.P.C., en los artículos 65.6 (así como art. 105.1 ⁽²⁶⁾) y 7 respectivamente.

Por tanto, se entiende que la Administración podrá realizar inspecciones con objeto de verificar la observancia de la normativa B.P.C. tanto en el Centro de investigación como en la sede del promotor en aquellos estudios realizados con un "P.E.I.".

La competencia inspectora entre las autoridades sanitarias de las Administraciones Central y Autonómica (C.C.A.A.) quedan establecidas por el artículo 105.2 de la ley 25/-1990. En virtud de la cual, se deduce que será competencia de la Administración Central cuando los ensayos clínicos estén destinados a obtener datos que formarán parte de una solicitud de registro; y será competencia de la Adminis-

tración de las C.C.A.A. cuando los ensayos clínicos sean realizados con especialidades ya autorizadas. Si la C.C.-A.A. no ostenta el poder de ejecución de legislación farmacéutica, éste recaerá sobre la Administración Central. En todo caso, será necesaria una actuación coordinada de ambas competencias.

También se encuentra en este ámbito de intervención pública la tradicional función protectora de la salud pública ejercida por parte del Estado.

Por una parte, en el artículo 65.5 ⁽²⁷⁾ de la Ley 25/1990 del Medicamento, se establecen las medidas de actuación que la Administración podrá ejercer en beneficio del bien común de los ciudadanos. Por otra, en el régimen sancionador de la Ley 25/1990, se incluyen las correspondientes infracciones tipificadas en relación con las actividades de investigación clínica.

Atendiendo a criterios de riesgo para la salud que las actuaciones entrañen, prevé infracciones graves (art. 108. b -9 y -10) y muy graves (art. 108. c-6) cuya sanción se atiene a lo dispuesto en los artículo 109. b y c respectivamente:

Infracción grave.- dentro de las 21 tipificadas se hace referencia explícita a los ensayos clínicos en dos de

ellas (mencionadas a continuación), correspondiéndoles una sanción que va desde 500,001 pesetas mínimo hasta un máximo de 2.500,000 pesetas, pudiendo rebasar la cantidad máxima hasta 5 veces el valor de los productos o servicios objeto de infracción.

. Utilizar en personas o animales de abasto algún producto en fase de investigación sin haber recibido previamente declaración que lo califique como tal.

. Realizar ensayos clínicos sin previa autorización administrativa

Infracción muy grave.- dentro de las 5 tipificadas en la Ley se señala sancionable, con una cantidad que va desde los 2.500.001 a los 100 millones de pesetas máximo (pudiendo rebasar la cantidad máxima hasta 5 veces el valor de los productos o servicios objeto de infracción), el realizar ensayos clínicos sin ajustarse al contenido de los protocolos en base a los cuales se hayan otorgado las autorizaciones o bien, sin contar con el consentimiento de la persona sujeto del mismo o (en su caso, de su representante) el incumplimiento sustancial del deber de información sobre el ensayo clínico en el que participa como sujeto.

Es interesante apuntar aquí el espíritu con que la Ley 25/1990 aborda los problemas de responsabilidad y régimen disciplinario.

De acuerdo con la filosofía Comunitaria expuesta en la Directiva 85/374/CEE se propone el principio de responsabilidad objetiva del fabricante, es decir, una responsabilidad por el resultado, con independencia de la apreciación de si hubo o no hubo culpa en su conducta. Naturalmente, el principio de responsabilidad objetiva se compensa con la limitación de las indemnizaciones y el establecimiento de una corresponsabilidad de la Administración Pública en el caso de que los perjudicados sean varios y la suma de las indemnizaciones a pagar supere un tope establecido. La comisión responsable de la elaboración de la Ley parece haber estimado que éste era el mejor sistema para el consumidor (o sujeto de la investigación, en el caso de los ensayos clínicos), en tanto en cuanto es el que más seguridad le proporciona, pero asimismo para el fabricante (o promotor en el caso de los ensayos clínicos) porque también elimina incertidumbres sobre las consecuencias de su actividad (del desarrollo del ensayo clínico) y permite cubrirlas con seguros fácilmente calculables "a priori".

VI.4.2.1.A.4. NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS.

Por un lado, se declara la responsabilidad del investigador en el artículo 65.8 de la Ley 25/1990, del Medicamento.

El investigador principal del ensayo deberá comunicar a las Autoridades Sanitarias (Ministerio de Sanidad y Consumo, de las C.C.A.A. y al C.E.I.C.), así como al promotor y monitor cualquier reacción adversa importante observada.

Por otro, se contempla la responsabilidad que incumbe al promotor en estrecha relación con la participación de los laboratorios farmacéuticos en el Sistema Español de Farmacovigilancia, como se expone en la Circular No. 39/91, de 26 de Noviembre de 1991 de D.G.F.P.S. ⁽²⁸⁾.

En esta Circular se especifican las normas de comunicación de acontecimientos adversos asociados a productos en fase de investigación clínica, inspirada en la normativa B.P.C. (Documento E.C./G.C.P.).

De nuevo, vemos como la legislación nacional da cumplimiento a los requisitos Comunitarios establecidos en esta materia. Concretamente obliga a la comunicación de cualquier acontecimiento adverso ⁽²⁹⁾ (relacionada o no con el producto en investigación) experimentado por el sujeto du-

rante cualquier ensayo clinico realizado en España. Asimismo, se establecen plazos de comunicación y formulario para su comunicación.

VI.4.2.1.B. PRINCIPIOS ETICOS.

La Ley 25/1990, del Medicamento, ratifica el respeto por los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones ⁽³⁰⁾ (artículo 60.2). Indica que "deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito, ...de la persona en la que haya de realizarse el ensayo" (artículo 60.4) y dispone que ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo de un Comité Etico de Investigación Clínica, independientemente de los promotores e investigadores, y debidamente acreditado por la Autoridad Sanitaria competente (artículo 64.1). Este Comité deberá valorar el protocolo (aspectos éticos legales y metodológicos) y el balance de riesgo/beneficio derivados del ensayo (artículo 64.2). También dispone que la iniciación de un ensayo clínico, sólo podrá realizarse si, previamente, se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse (artículo 62.1)

Debemos destacar dos aspectos que para nuestra legislación en la materia tienen un carácter innovador.

VI.4.2.1.B.1. COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA (C.E.I.C.).

El primero se refiere al Establecimiento del carácter interdisciplinario e independiente del denominado Comité Etico de Investigación Clínica, que sustituye a la de "Comité de Ensayos Clínicos" (Orden Ministerial del 3 de agosto de 1982).

Es por su naturaleza un equipo interdisciplinar, en el que personas ajenas a las profesiones sanitarias, de las que al menos un miembro será jurista, configuran su composición.

La composición del Comité Etico está íntimamente relacionado con las funciones que debe desempeñar (artículo 64.2, Ley 25/1990) y su carácter independiente.

El Comité debe estar constituido por personas cualificadas para revisar proyectos de investigación y capaces de juzgar acerca de los aspectos legales de los mismos, así como acerca de los aspectos relacionados con los derechos de los sujetos participantes en el ensayo. Uno de los miem-

bros del Comité debe estar dedicado a actividades ajenas a la medicina y uno de ellos debe no estar vinculado a la Institución ⁽³¹⁾.

VI.4.2.1.B.2 SEGURO DE INDEMNIDAD.

El segundo aspecto se refiere a la obligatoriedad de aseguramiento del ensayo.

Según el artículo 62 de la Ley 25/1990 del Medicamento, debe existir un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del ensayo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

Se introduce una responsabilidad sobre el resultado derivado del ensayo. De esta forma se aplica el principio comunitario de responsabilidad objetiva ⁽³²⁾ a las actividades de investigación clínica.

Es un paso más allá en la responsabilidad civil tendente a asegurar la indemnización o compensación del sujeto por el daño causado. Establece el tránsito de la responsabilidad basada en la falta, a una responsabilidad sobre el resultado aunque no medie culpa (presunción de culpa e inversión de la carga de la culpa).

Se contempla, además, una responsabilidad que recae solidariamente sobre el promotor, investigador principal y director del Centro hospitalario al que no afecta la autorización administrativa previa del Comité Ético o de las Autoridades Sanitarias competentes.

VI.4.2.1.C. PRINCIPIOS CIENTÍFICOS Y ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.

La Ley 25/1990, del Medicamento, recoge en su artículo 66 el aspecto metodológico de los ensayos y la necesaria observancia del protocolo del ensayo ⁽³³⁾. La naturaleza de la propia investigación, determinará el diseño experimental más adecuado que, a su vez, dependerá de los objetivos del ensayo. Asimismo, en el artículo 63 de la Ley define las personas implicadas en toda investigación clínica según su responsabilidad en ella.

Resaltemos aquí, que la función tradicional del farmacéutico, que consistía en preparar las recetas, ha perdido importancia a raíz de la comercialización generalizada de las especialidades farmacéuticas. La función tradicional del farmacéutico se ha visto entonces ampliada, institucionalizándose en las especialidades de farmacia clínica, farmacia hospitalaria e información de medicamentos ⁽³⁴⁾.

Debe considerarse que, si bien el Servicio de Farmacia Hospitalaria tiene unas actividades que le son específicas (garantizar la calidad y correcta conservación de los medicamentos o establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos), y el Servicio de Farmacología Clínica otras también específicas (la consulta terapéutica a la cabecera del paciente o la actividad asistencial), la mayoría de las actividades en el área del medicamento deben ser abordadas de forma común y coordinada por ambos servicios. Así, actividades tales como la participación en el Comité de Farmacia y Terapéutica o en el Comité de Ensayos Clínicos y, en la realización de actividades de farmacocinética clínica ilustran lo antedicho.

Finalmente debemos resaltar dos aspectos más que la propia Ley 25/1990, del Medicamento, menciona en su articulado: 1) la Financiación del ensayo (art. 67) y, 2) las Publicaciones (art. 69).

Según ambos artículos, las fuentes de financiación deberán hacerse públicas, puesto que podrán ser requeridas por el Comité Ético, y además éstas deberán mencionarse cuando los trabajos se hagan públicos. Esta filosofía es recogida también en la normativa Comunitaria, en el punto 8 del Anexo al documento E.C./G.C.P. y supone, a su vez, una innovación en nuestra legislación sobre ensayos clínicos.

VI. 5. COROLARIO.

No se puede hablar de un ordenamiento jurídico propiamente dicho en materia de ensayos clínicos, hasta que los derechos de la persona (el cuerpo humano, la vida, la salud y la integridad de las personas) son reconocidos constitucionalmente (Constitución Española de 1978).

Otro factor decisivo es la creación del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social en 1977, como máximo exponente del debilitamiento sufrido en la tradicional conexión del Orden Público (Ministerio de la Gobernación) con la Sanidad.

Como resultado se hace patente en nuestro país la preocupación que en el ámbito internacional había surgido tras la catástrofe de la Talidomida. Surge así, desde el recién creado Ministerio, el primer ordenamiento específico que regula la realización de ensayos clínicos en España (R.D. de 1978 y O.M. de 1982).

En ella, existe una intervención administrativa sustancial del Estado, tras la autorización del Comité de ensayos clínicos. Por otra parte, no existe conexión con el proceso registral, proceso que no establece como requisito para la autorización de comercialización la eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados.

El retraso que la intervención administrativa implicaba para el comienzo de un ensayo, hace que nuestro país participe raramente en ensayos de fases tempranas (fases I-II) y quede fuera del escenario internacional, siendo además escasa su participación en ensayos multicéntricos multinacionales.

A partir del uno de enero de 1986, España se incorpora al proceso de construcción europea. En primer lugar, se hace un esfuerzo por definir una política nacional de medicamentos que sirva como base para conseguir la incorporación de España en el mercado farmacéutico Comunitario (Ley General de Sanidad 1986 de 25 de abril; Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica 1986. Ministerio de Industria y Energía)

Sin embargo, es con la Ley 25/1990 del Medicamento cuando se introduce un cambio sustancial en la regulación de los ensayos clínicos en España. Se establece el marco jurídico necesario para garantizar los derechos de la persona en los ensayos clínicos, y de esta forma contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad.

Son varios los elementos innovadores establecidos en el Título Tercero ("De los Ensayos Clínicos") de esta Ley: la simplificación del trámite administrativo supone una dife-

rencia importante con respecto a la legislación anterior, calificación de "producto en fase de investigación clínica" (P.E.I.); reconversión de los Comités de Ensayos Clínicos a Comités de Investigación Clínica, que a partir de ahora asumirán mayores competencias en el control de los ensayos clínicos, y necesidad de aseguramiento del ensayo; necesaria observancia de la normativa Buena Práctica Clínica en la realización de ensayos clínicos, estableciendo inspecciones bajo los criterios de ésta.

España se sitúa así dentro del grupo de países comunitarios (C.E.) con una reglamentación más completa. Por un lado, mejora el aspecto de la protección de los sujetos participantes en el ensayo (aseguramiento del ensayo, preponderancia del papel de los C.E.I.C.), siendo comparable con Francia y, por otro lado, enfoca la intervención administrativa hacia la actividad registral (a través de la calificación administrativa previa de "P.E.I." o producto en fase de investigación clínica) desde el primer momento en que el fármaco en estudio es introducido en nuestro país, situación comparable a la del Reino Unido.

Este proceso de armonización, que culminará con el desarrollo del Título Tercero de la Ley en su correspondiente Real Decreto, conlleva implícitamente una reducción sustancial de las barreras legales, que han hecho de España un país donde el número de ensayos clínicos realizados ⁽³⁵⁾

no se corresponda con lo que cabe esperar de un séptimo mercado farmacéutico mundial ⁽³⁶⁾.

Como toda innovación, la situación a la que se enfrenta España, es en sí un reto que hay que superar si queremos participar en el escenario multinacional en que se desarrolla la investigación clínica en Europa.

C O N C L U S I O N E S

De todo lo expuesto anteriormente podemos concluir que:

1) Los principios establecidos en la normativa de "Buena Práctica Clínica" (E.C./G.C.P.), cuarta parte B.1. de la Directiva 91/507/CEE, constituyen el estándar de los aspectos legislativos de los ensayos clínicos en la Comunidad (C.E.): principios éticos universales (respeto por las personas, beneficencia y justicia) y garantía de calidad.

2) En los Estados miembros, el control ejercido sobre las actividades de investigación clínica es muy desigual.

Tan sólo es en ocho Estados miembros ⁽¹⁾ donde existe una normativa específica en la materia.

Y sólo tres (España, Italia e Irlanda) hacen referencia explícita a la observancia de la normativa E.C./G.C.P.

3) Los principios éticos, obtención del consentimiento informado del sujeto y revisión del estudio por un Comité Etico o de protección de las personas, son de aplicación universal en todos los Estados miembros de acuerdo con la Declaración actual de Helsinki ⁽²⁾.

4) Sin embargo, es necesario avanzar más en la aproximación legislativa de los sistemas de Garantía de Calidad de los ensayos clínicos: la inspección bajo criterios G.C.P.

por las autoridades sanitarias y recomendaciones sobre Buena Practica Clínica nacionales, se contemplan de distinta forma y con diferente detalle en la normativa de cada país.

5) La brevedad de las G.C.P. alemanas, la simplicidad y caracter orientativo de las británicas y el marcado énfasis sobre la protección de los sujetos (especialmente los voluntarios sanos) por las G.C.P. francesas, no aseguran por sí solas la garantía de calidad del ensayo. Todas ellas precisan el soporte de unos procedimientos normalizados de trabajo (P.N.T. ó "S.O.Ps.").

6) Menos de la mitad de los Estados miembros contemplan la actividad inspectora de las autoridades sanitarias, como auditoría externa para garantizar la calidad del ensayo: España (recientemente), Irlanda, Italia, Francia y Alemania ⁽³⁾.

7) En todos los Estados miembros las autoridades sanitarias ejercen algún tipo de control previo al comienzo de una investigación clínica.

Según la regulación de cada país, se requiere una autorización, o en otros casos una notificación, por fármaco en investigación o por estudio clínico individual.

8) Las autoridades sanitarias regulan en algunos casos el funcionamiento de los Comités Éticos: Irlanda, Francia y España ⁽⁴⁾. Sin embargo, en todos ellos es común que la competencia de un Comité esté establecida sobre los centros que se encuentren ubicados en el área geográfica que se le haya asignado.

9) El Reino Unido es el único en el que los estudios clínicos realizados con voluntarios sanos (ó fase I) no están incluidos en el ámbito de aplicación de la Ley. Si bien, existen recomendaciones publicadas por el Colegio de Médicos para la realización de ensayos clínicos con voluntarios.

10) En más de la mitad de los Estados miembros comunitarios (Francia, Grecia, Irlanda, Alemania, Dinamarca y recientemente Italia y España) ⁽⁴⁾ se debe disponer, antes de comenzar el estudio, de una póliza o seguro que cubra de posibles daños derivados del ensayo al sujeto.

Sin embargo, sólo en algunos (Francia, Irlanda, Italia y recientemente España) existe compensación automática para el sujeto, es decir, recayendo la carga de la prueba en el patrocinador.

1.1) En relación con nuestro país, el marco jurídico actual está constituido por el Título tercero de la Ley del Medicamento 25/1990, que ha introducido la necesaria observancia de la normativa Buena Práctica Clínica (B.P.C. ó "G.C.P."), y la reconversión de los Comités de ensayos clínicos a Comités Éticos de Investigación Clínica (C.E.-I.C.), así como ha remodelado la intervención administrativa del Estado mediante un procedimiento de autorización administrativa simplificado (P.E.I.) y ha establecido inspecciones bajo criterios de B.P.C.

Nos situamos así, entre los Estados miembros con una reglamentación más completa comparable a Francia y, en conexión directa con la actividad registral (calificación administrativa "P.E.I." o producto en fase de investigación clínica) comparable al Reino Unido.

Sin embargo, el aumento de la presencia española en el escenario internacional de la investigación clínica dependerá en gran medida del futuro Real Decreto que desarrolle a la Ley del Medicamento.

B I B L I O G R A F I A

ABPI ("The Association of the British Pharmaceutical Industry"), "A brief guide to the European Directives Concerning Medicines", (ISBN No. 1-871032-00-8).

ABPI ("The Association of the British Pharmaceutical Industry"), "Guidelines on Good Clinical Research Practice", March 1988.

ABPI ("The Association of the British Pharmaceutical Industry"), "Facilities for non-patient volunteer studies", Mayo 1989.

AMERICAN JOURNAL OF HOSPITAL PHARMACY, vol 46, diciembre 1989, p. 2459.

AMIFE (Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica española), X Jornada Científica, Barcelona 27 de abril de 1988, "El Médico de la IFE ante la adhesión a la Comunidad Económica Europea".

AMIFE (Asociación de Médicos de la Industria Farmacéutica española), Grupo de Trabajo de Ensayos Clínicos, "Comentarios a la Orden ministerial No. 20605 (3 de agosto de 1982) del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre Ensayos Clínicos en Humanos", 17 de marzo de 1983.

BOLETIN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES, de 17 de marzo de 1989, Proyecto de ley, Medicamento, Serie A: Proyectos de Ley, Núm. 111-1.(Circular num 25/89, Farmaindustria)

BOLETIN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES, de 26 de septiembre de 1990, Proyecto de ley, Del Medicamento, Serie II: Proyectos de Ley, Núm 18(a).

BOLETIN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES, de 27 de noviembre de 1990, Proyecto de ley, Del Medicamento, Serie II: Proyectos de Ley, Núm 18(g).

BRITISH MEDICAL BULLETIN, (1951; 7:278-82) "The clinical trial", Hill A.B.

BRITISH JOURNAL OF ADDICTION (86,1533-1536; 1991), "Regulation and abuse liability testing of medicines in Europe beyond 1992", F. García Alonso.

BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ), (Vol. 287, 3 september 1983, p. 675), "Compensation and drugs trials. Guidelines: Clinical Trials - compensation for medicine induced injury", A. L. Diamond, D. R. Laurence.

BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ), (1987; 294: 1244-1245), "Children, bikes and money", Smith T.

BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ), (1952; 1:1162-1168), "Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults", Daniels M., Hill A.B.

BRITISH MEDICAL JOURNAL (BMJ), (1948; 2:769-82), Medical Research Council: Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis - a report of the streptomycin in tuberculosis trials committee.

CIVITAS, "La Comunidad Economica Europea. Tratado de Roma. Acta Unica Europea", Texto íntegro, Biblioteca de Legislación, 1987.

CLIN. PHARMACOL AND THERAPEUTICS, 25 (1970), 728-741, Levine, Lebacqz, "Some Ethical considerations in Clinical Trials"

CLIN. PHARMACOL AND THERAPEUTICS, 18 (1975), "National Academy of Science, Report of work shop on clinical trials of drugs".

CLINICAL PHARMACY, (Vol 8 may 1989, p 366-70) "Drug Research in humans: the ethics of nonrandomized access", Robert M. Veatch.

COCCHETTO D. M., NARDI R. V., "Managing the clinical drug development process", ed. Marcel Dekker, Inc., 1992.

CODE OF FEDERAL REGISTER (CFR), No. 17, enero de 1981

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, Informe sobre normativa Buena Práctica Clínica en ensayos con medicamentos, III/3976/88-EN, revisión 1 de 17 de febrero de 1989.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, Informe sobre normativa Buena Práctica Clínica en ensayos con medicamentos, III/3976/88-EN, borrador 6, de 4 de mayo de 1990.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, Informe sobre normativa Buena Práctica Clínica en ensayos con medicamentos, III/3976/88-EN, Final, de 11 de julio de 1990.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, Informe sobre la necesidad de una Directiva sobre ensayos clínicos, III/3044/91 de 23 de enero de 1991.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, Informe de la Comisión al Consejo sobre las actuaciones del CPMP, III/9166/90-EN, de 1990.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, (COM (91) 382 final - SYN 309), Nuevo Sistema de Libre Circulación de medicamentos en la Comunidad Europea, modificación de la propuesta de Reglamento (CEE) del Consejo por el que se esta-

blecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia europea para la evaluación de medicamentos (91/C 310/07), Boletín oficial No. C 310 p. 7, de 30.11.91.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS. (COM (91) 382 final - SYN 310), Modificación de la propuesta de Directiva del Consejo por la que se modifican las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE y 75/319/CEE sobre medicamentos (91/C 310/08), Boletín Oficial No. C 310, p. 22 de 30.11.91)

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, (COM (88) 143 final) Informe de la Comisión Europea sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas, Bruselas, 22 de marzo de 1988.

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea." Comisión de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1989 (Vol I) y 1990 (Vol II y III).

COMISION DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS, "Normas sobre medicamentos de la Comunidad Europea, Addendum julio de 1990". Comisión de las Comunidades Europeas, Luxemburgo 1991.

CONSEJO GENERAL DE LOS COLEGIOS FARMACEUTICOS DE ESPAÑA,
Derecho farmacéutico español, Madrid 1971.

DEUTSCHE MED. WSCHR, (1962; 87; 992-998), "Thalidomid-Embryopathie", Weicker y Hungerland.

DIEGO GRACIA, "Fundamentos de Bioética", Ed Eudema Universidad, 1989.

DRUG INTELL. CLIN. PHARM., (17: 676, 1983), "American College of clinical pharmacy: Clinical pharmacists as principal investigators"

DRUG INTELL. CLIN. PHARM., (18:444, 1984), American College of Clinical Pharmacy.

ESCRIBANO COLLADO, "El derecho a la salud", Instituto García Oviedo de la Universidad de Sevilla, 1976.

FARMAINDUSTRIA, Legislación básica de la Industria Farmacéutica, 1987.

FARMAINDUSTRIA, Legislación española del medicamento, 1991.

FARMAINDUSTRIA, "La Industria Farmacéutica en cifras en el contexto de la Sanidad", 1990.

FARMAINDUSTRIA, "Ensayos Clínicos. Normas para solicitar su autorización (IT/4/75)", 17 de junio de 1975.

FARMAINDUSTRIA, "Comentario de Farmaindustria acerca de las recientes Circulares de la Subdirección General de Farmacia sobre muestras, publicidad, registro y comercialización de especialidades farmacéuticas", (IS/4/75), 3 de octubre de 1975.

FARMAINDUSTRIA, sobre la Circular No. 20/86, de 28 de julio, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, sobre normas de distribución de los productos farmacéuticos objeto de ensayos clínicos, (IOIF/23/86), 5 de septiembre de 1986.

FARMAINDUSTRIA, "Seguridad y Medicamentos", C. Vallvé. Ed J.P. Prous S.A., 1987.

FARMAINDUSTRIA, "Uso racional de los medicamentos", V. Jimeno Martínez, 1991.

FARMAINDUSTRIA, "Buena Práctica Clínica", C. Vallvé, 1990.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), Department of Health and Human Services (HHS), 21 CFR parts 50 and 56, "Protection of Human Subjects; Informed Consent; Standards for Institutional Review Boards for Clinical Investigations - Final rule-"; Federal Register, Vol. 56 No. 117, 18.6.91.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), Department of Health and Human Services (HHS), 21 CFR "Investigational New Drug Application", Federal Register 4.1.90.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), "Clinical Investigations. Proposed establishment of regulations on obligations of sponsor and monitors", Federal Register, september 27, 1977; 49621-6.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), Investigational New Drug, Federal Register, march 19th, 1987; 8797-8847

FUNDACION DR. ANTONIO ESTEVE, Monografía No. 13, 1992, "El ensayo clínico como tarea cooperativa", A. Bartlett, M. A. Serrano, J. Torrent.

HILL A.B., ed. "Controlled Clinical Trials" Oxford Blackwell, 1960

I. GOUCH, "Economía Política del Estado del Bienestar", Londres 1979.

JANO, (1-7 abril 1988, vol XXXIV N. 813) "Papel del Comité de Etica Médica y Ensayos clínicos en el hospital moderno", editorial de A. Rapado, A. Rovira y A. Sánchez Cascos.

JANO, (27 abril - 3 mayo 1990, Vol XXXVIII N. 905, p 36-44), "Presentación del nuevo Código de Etica y Deontología Médica".

JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, 30: 296-302, 1990.

JOURNAL OF MEDICAL ETHICS, (1989, 15, p 6-11), "The myth of informed consent: in daily practice and in clinical trials", William A. Silverman.

JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE RESEARCH, (1987, 15, p 2-22), "The Lugano statements on controlled clinical trials", Bun Al., Chalmers TC, Deutsch E et al.

J. VANPE y P. Leguen, "La construction de l'Europe pharmaceutique", Ed Masson, 1991.

LEVINE R. J., "Ethics and Clinical Regulations", Urban & Schwarzenberg, 1986.

MEDICINA CLINICA, (1992; 99: 106-109), "Normas de Buena Práctica Clínica en los ensayos realizados en España. Encuesta a la Industria Farmacéutica", J. L. Segú y J. Lahuerta.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, "El medicamento ante el derecho", Romeu C., Madrid 1987.

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Monografías Técnicas No. 17, 1990. "Ensayos Clínicos en España (1982-1988)".

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, Dirección Genral de Farmacia y Productos Sanitarios, Monografías Técnicas No. 14, 1989. "El Registro de Medicamentos en la CEE".

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA, "Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica", 1986.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, (1952; 247:113-9), "The clinical Trial", Hill A.B.

NLN, Publication No. 28, december 1989, "Good Clinical Trial Practice".

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), "Pautas para la evaluación de medicamentos destinados al hombre", Series de Informes Técnicos No. 563. Ginebra 1975.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), 41 ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD, "Criterios éticos para la promoción de medicamentos", Ginebra 1988.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), "Legislación sobre productos farmacéuticos en países en desarrollo", por D. C. Jayasuriya. Ginebra 1985.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), Ginebra, "Uso racional de los medicamentos. Informe de la Conferencia de Expertos de Nairobi, 25 a 29 de noviembre de 1985".

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), "National Policies and Practice in regard to Medicinal Products and Related International Problems" (A3/ Technical Discussion/1). Ginebra 6 de marzo 1978.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD (OMS), Series de Informes Técnicos No. 341, Ginebra 1966.

PHARMACEUTICAL MEDICINE, (1:81-83, 1985), "Therapeutic Trials. Responsibility and accountability", anónimo.

PHARMACEUTICAL MEDICINE, (6:23-37, 1992), "Bradford Hill and the Randomized Controlled Trial", P. Armitage.

PHARMACEUTICAL MEDICINE, (4: 337-341, 1990), International Symposium on Trends in Product Liability Law and no-fault compensation.

P. PESCATORE, "Les objectifs de la Communauté européenne comme principes d'interprétation dans la jurisprudence de la Cour de Justice", Mélanges W. J., Ganshof van der Meersch, Paris-Bruselas, 1972.

REDACCION GACETA JURIDICA DE LA CEE, 1987: Tratados Constitutivos de las Comunidades Europeas No. 35, T-7, julio.

REVISTA DE ECONOMIA INDUSTRIAL No. 233, 1984; "Política Nacional de Medicamentos y reestructuración de la industria farmacéutica española.

REVISTA CLINICA ESPAÑOLA, (vol. 179, num 1, 1986; p 68.) "Aspectos éticos de la investigación de fármacos en seres humanos", P. Castillo Pérez.

REVISTA CLINICA ESPAÑOLA, (Tomo 173, num. 3, 1984), "La estructura del ensayo clínico", C. Vallvé.

RIV. ITAL. PED (I. J. P), (15, 223-234, 1989), "The ethics of scientific investigation involving humans" ("Aspetti etici della ricerca scientifica sull'uomo"), E. D. Pellegrino.

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (RCP) OF LONDON, "Guidelines on the practice of ethics committees in medical research involving human subjects", segunda edición, enero 1990. (ISBN 0 900596 90 2).

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS (RCP) OF LONDON, "Research involving patients", enero de 1990. (ISBN 0 900596 91 0).

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS JOURNAL OF LONDON, (vol. 20, No. 4, october 1986, p 243-257), "Research on Healthy Volunteers"

SCRIP, (June 1988, PBJ publications Ltd), "Good Clinical Practice in Europe", basado en Simposium "G.C.P. in Europe: How to perform Clinical Trials to US G.C.P.-Effectively" celebrado en Londres en Septiembre de 1987. Nigel Knowles.

SCRIP Bookshop, "General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs", PBJ Publications Ltd, 1977.

SCRIP, (No. 1251, 23 de octubre: 4-5, 1987), Good Clinical Practice in Europe.

SCRIP, (No. 1675, Dec. 1991), "Centre for Medicines Research, CMR".

SCRIP, (No. 1665, Nov. 1991), "Us PMA members companies annual survey".

SCRIP, (No. 1689, 5 de febrero:7, 1992), "Cambios en la legislación sobre ensayos clínicos en España", anónimo.

SPILKER. B., "Guide to clinical studies and developing Protocols", Raven Press 1984.

THE LANCET, (october 21, 1989, p 995), "Ethics and Law in European Drug Research", Notes and News.

THE LANCET, (1971, p. 273), "Principles of Medical Statistics", Hill.

THE LANCET, vol. 335, 28.4.90, "World Health Organisation's essentials drugs concept".

THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC., "World Medical Association Declaration of Helsinki, recommendations guiding

physicians in biomedical research involving human subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly Tokyo, Japan, October 1975 35th World Medical Assembly Venice, Italy, October 1983 and the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989". (28, Avenue des Alps - 01210 Ferney-Voltaire - France, P.O. Box 69).

TRISTAN C., Galende I., Serrano-Castro M, González de Suso M.J., "Clinical Trials evaluated in Spain 1989". (Libro de Abstracts, 115, del "7th International Conference on Pharmaceutical Medicine").

TRIBUNA MEDICA, Anonimo, 20 de marzo de 1992; 12.

U.S GOVERNMENT PRINTTING OFFICE, Washington D.C., 1949, Control Council Law No. 10, vol 2.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION Inc, Declaration of Helsinki, september 1989.

LEGISLACION COMUNITARIA Y NACIONAL DE LOS ESTADOS MIEMBROS:

D 65/65/CEE, (D. O. 22, de 26 de enero de 1965, p. 369), Directiva del Consejo de 26 de enero relativa a la aproxi-

mación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas (E.F.).

D 75/318/CEE, (D. O. L 147 de 20 de mayo de 1975, p.1)

Directiva del Consejo relativa a la aproximación entre los Estados miembros de normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de E.F.

D 75/319/CEE, (D. O. L 147, de 20 de mayo de 1975, p. 13),

Directiva del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F.

Decisión 75/320/CEE, (D. O. L 147, 20 de mayo de 1975, p. 23) Decisión del Consejo estableciendo el Comité Farmacéutico.

D 66/454/CEE, (D. O. P144, de 28 de julio, de 1966, p.

2658) Directiva del Consejo modificando a la directiva del 26 de enero de 1965 en la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F.

D 83/570/CEE, (D. O. L332, de 26 de octubre de 1983, p. 1)

Directiva del Consejo que modifica a las directivas 65/65, 75/318 y 75/319 relativa a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre E.F.

R 83/571/CEE, (D. O. L332 de 26 de octubre de 1983, p. 11)
Recomendación del Consejo, relativa a las pruebas para la
comercialización de E.F.

D 87/19/CEE, (D. O. L15, de 22 de diciembre de 1986, p.
31) Directiva por la que se modifica la D 75/318 relativa
a la aproximación de las legislaciones de los Estados
miembros sobre normas y protocolos analíticos, tóxico-far-
macológicos y clínicos en materia de pruebas de E.F.

D 87/21/CEE, (D. O. L15, de 22 de diciembre de 1986, p.
36), Directiva del Consejo por la que se modifica la D
65/65 relativa a la aproximación de disposiciones legales,
reglamentarias y administrativas sobre E.F.

R 87/176/CEE, (D. O. L73, de 9 de febrero de 1987, p. 1),
Recomendación del Consejo relativa a las pruebas para la
comercialización de E.F.

D 89/341/CEE, (D. O. L142, p. 11 de 3 de mayo de 1989, co-
rregida L176 p. 55), Directiva del Consejo por la que se
modifican las directivas 65/65, 75/318, 75/319, relativas
a la aproximación de disposiciones legales, reglamentarias
y administrativas sobre E.F.

D 87/22/CEE, (D. O. L15 de 22 de diciembre de 1986, p. 38) Directiva del Consejo por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología.

D 89/342/CEE, (D. O. L142 de 3 mayo de 1989, p. 14), Directiva del Consejo por la que se amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alergenicos.

D 89/343/CEE, (D. O. L142 de 3 mayo de 1989, p. 16), Directiva del Consejo por la que se amplía el ámbito de aplicación de las directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE y por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre radiofármacos.

D 89/381/CEE, (D.O. L 181 de 14 de junio de 1989, p. 44), Directiva del Consejo, por la que se amplía el ámbito de aplicación de las Directivas 65/65/CEE y 75/319/CEE relativas a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre especialidades farmacéuticas y por la que se adoptan disposiciones especiales

sobre medicamentos derivados de la sangre y plasma humanos.

D 91/507/CEE, (D. O. L 270, de 26 de septiembre de 1991, p. 32), Directiva de la Comisión por la que se modifica el anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos.

Alemania: "Gesetz über den Verkehr mit Arzneimittel (AMG), in der fassung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24, August 1976 (BGBl.IS. 2445, 2448), zuletzt geändert durch das Vierte Gesetz zur -nderung des Arzneimittel-gesetzes vom 11, april 1990 (BGBl. IS.717)".

Alemania: "Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln", Der Bundesminister für jugend, Famllie, Frauen und Gesundheit, Vom 9 Dezember 1987".

Alemania: "Allegemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien", Der Bundesminister für jugend, Famllie, Frauen und Gesundheit, Vom 14 Dezember 1989".

Alemania: "Berufsordnung für die deutschen -rzte (Pharm Ind n. 11, 1988)".

Bélgica: "6 juin 1960.- Arrêté royal relatif à la fabrication, à la preparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation. M. B. 22 juin 1960, Ministère de la Santé Publique et de la Famille".

Bélgica: "25 MARS 1964.- Loi sur les médicaments, M.B. , 17 avril 1964, Ministère de la Santé publique at de l'Environnement".

Bélgica: "Circulaire No. 368, Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques, Ministère de la Santé Publique at de l'Environnement. Inspection Generale de la Pharmacie.

Bélgica: "3 JUILLET 1969, Arrêté royal relatif à l'enregistrement des médicaments, M.B. 10 juillet 1969, Ministère de la Santé Publique at de l'Environnement".

Bélgica: "16 septembre 1985, Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments á usage humain,- Mon. du 13 novembre 1985 - mod. par A.R. du 6 juillet 1987 -".

Bélgica: "6 juillet 1987. Arrêté royal modifiant l'arrêté royal du 16 septembre 1985 concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments á usage humain" (M. B. 18.7.87).

Dinamarca: "The Consolidate Medicines Act.- Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982; National Board of Health, Medicines Division".

Dinamarca: "Clinical Trials of Drugs: Danish guidelines on notification according to the medicines act; The National Board of Health, 1990".

España: Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (BOE num. 306, de 22 de diciembre de 1990).

España: Circular No. 39/91, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de fecha 26 de noviembre de 1991, sobre directrices para la participación de los

laboratorios farmacéuticos en el sistema español de farmacovigilancia. (OFI/5/92, Farmaindustria)

España: Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales (BOE num 108, 6 de mayo de 1978).

España: Orden del 3 de agosto de 1982, del Ministerio de Sanidad y Consumo, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos (BOE num 192, 12 de agosto de 1982)

España: Proyecto de Real Decreto por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos, Borrador de 20 de enero de 1992.

España: Proyecto de Real Decreto __/1992, de __ por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos, Borrador de 28 de octubre de 1992.

España: Real Decreto de la Presidencia del Directorio Militar, por el que se dicta el Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas. (Gaceta de Madrid num 44, 13 de febrero de 1924).

España: Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, del Ministerio de la Gobernación, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (BOE num 240, 7 de octubre de 1963).

España: Orden de 12 de agosto de 1963, del Ministerio de la Gobernación, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (BOE num 248, 16 octubre de 1963).

España: Decreto 849/1970, de 21 de marzo, del Ministerio de la Gobernación, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registros, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas (BOE num 82, 6 abril 1970).

España: Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, del Ministerio de la Gobernación, sobre regulación del Registro Farmacéutico: (BOE num 156, 30 de junio 1973).

España: Circular No. 37/75, 1 agosto de 1975, sobre Registro y Comercialización de las Especialidades Farmacéuti-

cas, Ministerio de la Gobernación, Dirección General de Sanidad, Subdirección General de Farmacia.

España: Real Decreto 3451/1977, de 1 de diciembre, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (BOE num. 20, 24 de enero de 1978).

España: Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, del Ministerio de Sanidad y Consumo, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. (BOE num 108, de 5 de mayo de 1988).

Francia: "Loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 -J.O. du 22 décembre 1988- modifiée par la loi No. 90-86 du 23 janvier 1990 -J.O. du 25 janvier 1990-, et par la loi No. 90-549 du 2 juillet 1990 -J. O. du 5 juillet 1990-, et par la loi No. 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales -J.O. du 20 janvier 1991-: Protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales".

Francia: "Décret No. 90-872 du 27 de septembre 1990 portant application de la loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code

de la santé publique -deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat-; J.O. du 28 septembre 1990"

Francia: "Décret 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L 209-7 du code de la santé publique -J. O. 16 mai 1991-".

Francia: "Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales -J. O. 12 mai 1991".

Francia: "Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, J.O. du 3 octobre 1990".

Francia: "Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, J.O. du 9 janvier 1991".

Francia: "Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, J.O. du 9 janvier 1991"

Francia: "Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, -J. O. 6 mars 1991"

Francia: "Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Solidarité, J. O. 6 mars 1991"

Francia: "Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, B.O. No. 87-32 bis, Ministère des Affaires Sociales et de l'emploi, Ministère Chargé de la Santé et de la Famille, Direction de la pharmacie et du médicament".

Grecia: Decisión Ministerial (No. A6/10983/84) de 12 de diciembre de 1984, sobre Ensayos Clínicos, República Helénica, Ministerio de Salud y Bienestar, Organización Nacio-

nal de Medicamentos (EOF), Atenas, 12 de diciembre de 1984 (Boletín Oficial, 20 de diciembre de 1984).

Holanda: Avant-Projet de loi, "Règles relatives aux expérimentations médicales, Le Secrétaire d'Etat au Bien-être à la Santé et à la culture, 24.10.91."

Holanda: "Act providing for new regulations with regard to the supply of medicines and the practice of pharmacy, 28.-7.1958, Bulletin of Acts, Orders and Decrees 408".

Irlanda: "Control of Clinical Trials Act, 1987: An act to provide for control over the administration of one or more substances or preparations to persons for the purpose of ascertaining the effects (including kinetics effects) of the administration of such substances or preparations on those persons where such administration may have pharmacological or harmful effect, to provide for Ethics Committees in relation to the foregoing and to provide for other matters connected with the matters aforesaid", 22nd December, 1987; No. 28 of 1987. Dublin Stationery Office.

Irlanda: "Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990: An act to amend and extend the control of clinical trials Act, 1987, to provide certain legal immunities for the National Drug Advisory Board in the exercise of its func-

tions and to provide for matters connected therewith", 11-th july, 1990; No. 17 of 1990. Dublin Stationery Office.

Irlanda: "Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988 (Statutory Instrument No. 321 of 1988". Dublin Stationery Office.

Irlanda: "Guidelines for applications for clinical trials investigations of medicinal products for human use., February 1991 published by National Drugs Advisory Board".

Irlanda: "Medicinal Preparations (Licensing, Advertisement and sale) Regulations, 1984. Statutory Instrument, S. I. No. 210 of 1984. Dublin, Stationery Office."

Irlanda: "Medical Preparations (Licensing of Manufacture) (Amendment) Regulations 1975. S. I. No. 302 of 1975. Dublin, Stationery Office."

Irlanda: "Medical Preparations (Wholesale Licences) (Amendment) Regulations 1989", S.I. No, 348 of 1989. Dublin Stationery Office".

Irlanda: "Guidelines for applications for product authorisations in respect of medical preparations for human use containing novel active ingredients. (Under S. I. No. 210, 1984). National Drugs Advisory Board, november 1987".

Irlanda: "Guidelines for applications for product authorisations in respect of medical preparations for human use containing established active ingredients. (Under S. I. No. 210, 1984). National Drugs Advisory Board, october 1988".

Italia: "Legge 7 agosto 1973, n. 519", 1 comma L

Italia: "Norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, 6 settembre 1975 - Circolare No 77 del Ministero della Sanità - Direzione Generale del Servizio Farmaceutico".

Italia: "Decreto Ministeriale 28 luglio 1977, Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana No. 216, 9-8-1977".

Italia: "Norme di Buona Practica Clinica, Supplemento ordinario alla Gazzeta Ufficiale, serie generale num. 139, 15.6.92".

Luxemburgo: "Loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués"

Luxemburgo: "Loi du 11 avril 1983 modifiant la loi du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments.

Portugal: "Decreto-lei No. 72/91, Regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano, Diário da República Número 33, série I-A), Ministério da Saúde, de 8 de fevereiro"

Reino Unido: "Medicines Act 1968, Chapter 67", London, Her Majesty's Stationery Office, ISBN 10 546768 5

Reino Unido: "Medicines Act 1968: Guidance notes on applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trials Exemptions revised in april 1985", Department of Health & Social Security, Her Majesty's Stationary Office ISBN 0 11 321036 1

Reino Unido: "Guidance Notes on Applications for Product Licences (M.A.L. 2)", Medicines Control Agency, Department

of Health; Her Majesty's Stationary Office ISBN 0 11
321250 X.

Reino Unido: "Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981, No. 164)".

R E F E R E N C I A S A
L O S C A P I T U L O S

REFERENCIAS A LOS CAPITULOS.

- . REFERENCIAS CAPITULOS I A VI.
- . REFERENCIAS A LAS CONCLUSIONES.
- . REFERENCIAS A LOS APENDICES.

REFERENCIAS AL CAPITULO I.

I. 1) Daniels M, Hill A.B.. "Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults". BMJ 1952; 1:1162-1168; Hill A.B. "The Clinical Trial". New England Journal of Medicine 1952; 247:113-9; Hill A.B. "The Clinical Trial" British Medical Bulletin 1951; 7:278-82; Hill A.B., ed. "Controlled Clinical Trials". Oxford: Backwell, 1960; Medical Research Council: Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a report of the streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. BMJ 1948; 2:769-82.

I. 2) Apéndice A, Reglas proclamadas como consecuencia de la condena de los crímenes contra la humanidad consumados sobre prisioneros de guerra por los médicos nazis.

I. 3) Apéndice C. Informe elaborado por la Comisión Nacional para la protección de las personas objeto de la experimentación biomédica y de la conducta, en 1979. Comisión nombrada por el Congreso de U.S.A.

I. 4) Friel J. P., ed. "Illustrated Medical Dictionary", 25th. ed., Philadelphia: W. B. Saunders, 1974.

I. 5) Balint M., "The doctor, his patient and the illness". Revised ed. London: Pitman Medical, 1974.

I. 6) Raanan Gillon, editor "Journal of Medical Ethics" y director adjunto del Instituto de Etica Médica en Inglaterra.

I. 7) Gillon R., "Beneficence: doing good for others". BMJ 1985; 291: 44-5; Gillon R., "Primus non nocere and the principle of non-maleficence", BMJ 1985; 291: 130-1; Gillon R., "Justice and medical ethics", BMJ 1985; 291: 201-2; Gillon R., "Justice and allocation of resources", BMJ 1985; 291: 266-8; Gillon R., "Telling the truth and medical ethics", BMJ 1985; 291: 1556-8; Gillon R., "Confidentiality", BMJ 1985; 291: 1700-1; Gillon R., "Where respect for autonomy is not the answer", BMJ 1986; 292: 48-9.

I. 8) Beauchamp T., Childress J., "Principles of biomedical ethics", Oxford: Oxford University Press, 1979; Veatch R. M., "A theory of Medical Ethics", New York: Basic Books, 1981.

I. 9) May. W., "Code, covenant, contract or philanthropy?", Hasting-on-Hudson: Hasting Centre, 1975.

I. 10) Kant I (Paton H. J., translator) "The moral laws. Graundwork to the metaphysic of morals". London: Hutchin-son University Library, 1785.

I. 11) Apéndice C. Informe elaborado por la Comisión Na-cional para la protección de las personas objeto de la ex-perimentación biomédica y de la conducta, en 1979. Comi-sión nombrada por el Congreso de U.S.A.

I. 12) Some ethical Considerations in Clinical Trials, Le-vine, Lebacqz; Clin. Pharmacol. Therapeutics 25 (1970) 728-741.

I. 13) Washington D.C.: U.S. Government Printting Office, 1949; incluido en "Trials of War Criminals before the Nü-rember Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol 2", p. 181-182.

I. 14) Apéndice B, Asociación Médica Mundial, INC, Sep-tiembre de 1989.

I. 15) Code of Federal Register, No. 17, enero de 1981.

I. 16) O.M.S., Serie de Informes Técnicos, No. 341, 1966, pág. 4.

I. 17) Smith, T. "Children, bikes and money", Br. Med. J., 1987; 294: 1244-1245.

I. 18) Químicamente, la Talidomida es la alfa-(N-ftalimido)-glutarimida, y se halla relacionada con la bemegrida, glutetimida y la clortalidona. Esta sustancia había sido sintetizada por Chemie Grünenthal G.m.b.H. en 1954. En 1956 fue comercializada en Alemania con el nombre de "Contergan", habiéndose distribuido también en Portugal, Reino Unido, Canadá y Estados Unidos. Fue retirada del mercado el 27 de noviembre de 1961 en Alemania, el 2 de Diciembre del mismo año en Gran Bretaña y en marzo de 1962 en Canadá; El Dr. Lenz, de Hamburgo, sugirió en una reunión de la sociedad de Pediatría de Renania del Norte-Westfalia, celebrada en Düsseldorf, que la ingestión de talidomida en el inicio del embarazo podría ser la causa del incremento de casos de focomelia observados en la República Federal de Alemania; Geográficamente, se registraron casos de focomelia en Alemania, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, Egipto, España, Estados Unidos, Gran Bretaña, Israel, Perú, Suecia y Suiza; en muchos de estos países el fármaco no había sido comercializado. Alemania fue, numéricamente, el país más afectado. Se calculó (Weicker y Hungerland, "Thalidomid-Embryopathie", Deutsche Med Wschr 1962; 87;992-998) una frecuencia de 3,6 por 1000 nacimientos, lo que representa un total de 6500 a 7000 niños con malformaciones, de los cuales entre 4000 y 4500 continuaban vivos

en 1962. En Gran Bretaña el número de víctimas fue de 800 niños con malformaciones. En Estados Unidos se registraron 17 casos. Esta reacción adversa constituyó, sin duda alguna, una catástrofe social de primera magnitud.

I. 19) Food and Drug Administration "Clinical Investigations. Proposed establishment of Regulations on obligations of sponsor and monitors". Federal Register. September 27, 1977.

I. 20) Food and Drug Administration "Obligations of Clinical investigators of regulated articles, Federal Register, August 8th, 1978.

I. 21) Hansen, R. W. "The pharmaceutical development process: Estimate of current development costs and times and effects of regulatory changes"; Issues in Pharmaceutical Economics. R. I. Chien (Ed), Lexington Books, Boston, 1979, 151-87.

I. 22) Scrip No. 1675, Dec 1991, p. 26.

I. 23) Datos del "Centre for Medicines Research, CMR", U.K., A.B.P.I.; Scrip No. 1675, Dec. 1991, p. 26.

I. 24) U.S. Pharmaceutical Manufactures Association (PMA) members companies annual survey, Scrip No. 1665, Nov. 1991.

I. 25) Datos del "Centre for Medicines Research, CMR", U.K., A.B.P.I.; Scrip No. 1675, Dec 1991.

I. 26) DiMasi, J. "The cost of Innovation in the Pharmaceutical Industry. New Drug R & D Cost Estimates. Pharmaceutical Manufactures Association, Whashington, D.C., 1991.

I. 27) Tribuna Médica, 20 de marzo de 1992; 12.

I. 28) Scrip, Review Issue 1990; 15.

I. 29) Se reconoce formalmente, la obligatoriedad de realizar todos los ensayos bajo normas B.P.C., para que éstos sean admitidos como evidencia de seguridad y eficacia por las autoridades sanitarias de todos los Estados miembros.

I. 30) Ensayos clínicos en España (1982-1988). Monografías Técnicas, No. 17. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1990; Información de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 24.11.92 (D. M. Saínz de los Terreros).

I. 31) Anónimo. Cambios en la legislación sobre ensayos clínicos en España. Scrip No. 1689, feb. 1992; 7.

I. 32) Medicina Clínica 1992; 99:106-109; "Normas de Buena Práctica Clínica en los ensayos realizados en España. Encuesta a la Industria Farmacéutica". J.L. Segú y J. Lahuerta.

I. 33) Información de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid 24.11.92 (D. M. Saínz de los Terreros).

I. 34) Farmaindustria 1990. La Industria Farmacéutica en cifras en el contexto de la Sanidad; 20.

REFERENCIAS AL CAPITULO II.

II. 1) Discussion paper del C.P.M.P. sobre la necesidad de una Directiva de Ensayos Clínicos III/3044/91, 23.1.91.

II. 2) Discussion paper del C.P.M.P. III/3001/91-GN.

II. 3) Diario Oficial, C 58, 8.3.90, y Diario Oficial, C 207, 8.8.91.

II. 4) Diario Oficial, C 58, 8.3.90, y Diario Oficial, C 207, 8.8.91.

II. 5) Directiva 85/374/CEE.

II. 6) Diario Oficial, C 180, 14, 11.7.91.

II. 7) 1) COM (91) 382 final - SYN 309; 91/C 310/07; Boletín Oficial 1991, C 310, 7: Propuesta del Consejo por la que se crea la Agencia Europea del Medicamento (ó E.M.A, del inglés "European Medicines Agency") y se establecen las bases para el Procedimiento de Registro Centralizado para productos de uso humano y veterinario; 2) COM (91) 382 Final - SYN 310; 91/C 310/08; Boletín Oficial 1991, C 310, 22: Propuesta del Consejo, Directiva que modifique Directivas 65/65, 75/318 y 75/319.

II. 8) Comunidad Europea: según párrafo 1 de la resolución de febrero de 1978 del Parlamento Europeo - el término Comunidad Europea es apropiado para designar el conjunto de instituciones creadas conforme a los Tratados que establecen las tres comunidades Europeas, así como la agrupación formada por los Estados miembros; Comunidad Europea del Carbón y del Acero (C.E.C.A.) instituída por el Tratado de París de 18 de abril de 1951. Los Tratados de Roma del 25 de marzo de 1957 (en vigor el 1 de enero de 1958) crearon la Comunidad Económica Europea (C.E.E.) y la Comunidad Eu-

ropea de la Energía Atómica (C.E.E.A.) llamada también "Euratom".

II. 9) Art. 8 (A), T. CEE; añadido por art. 13 del Acta Unica Europea.

II. 10) Art. 6 (3) y art. 100.A(1) del Acta Unica Europea.

II. 11) El Tratado sobre la Unión Europea fue firmado el 7 de febrero de 1992 por los Ministros de Asuntos Exteriores de los doce países comunitarios, tras el acuerdo alcanzado por los Jefes de Estado y de Gobierno en la cumbre celebrada en la ciudad holandesa de Maastricht del 9 al 11 de diciembre de 1991.

II. 12) Art. 155 del Tratado C.E.E.

II. 13) Art 145, Tratado C.E.E.

II. 14) Art. 193-198, Tratado C.E.E.

II. 15) P. Pescatore, "Les objectifs de la Communauté européenne comme principes d'interprétation dans la jurisprudence de la Cour de Justice", Mélanges W.J. Ganshof van der Meersch, Paris-Bruselas, 1972, pp. 325 y ss.

II. 16) Acta Unica Europea (en vigor el 1 de julio de 1987), Capiítulo II, artículo 6(1), artículo 7 (art. 149 del Tratado C.E.E.).

II. 17) Artículos 7, 49, 54(2), 56(2), 57, 100A, 100B, 118A, 130C y 130Q(2).

II. 18) Artículo 6(3) y artículo 100(A): la mayoría cualificada se aplica en relación con medidas encaminadas a establecer y facilitar el funcionamiento del mercado interior.

II. 19) "Redacción Gaceta jurídica de la C.E.E.", 1987: Tratados constitutivos de las Comunidades Europeas, No. 35, T-7, julio.

II. 20) Comisión Europea (1988): "Informe de la Comisión sobre las actividades del Comité de especialidades farmacéuticas -COM 88, 143 final-, Bruselas, 22 de marzo.

II. 21) O.M.S. 1978, p. 5, Technical discussions. National Policies and Practices in regard to Medicinal Products and Realted International Problems (A 3/Technical discussions/1), Ginebra, 6 de marzo.

II. 22) En la Introducción a la edición española de "Economía Política del Estado del Bienestar"-Londres 1979, obra de I. Gouch.

II. 23) "Las disposiciones de los artículos 30 a 34, ambos inclusive, no serán obstáculo para las prohibiciones o restricciones a la importación, exportación o tránsito justificadas por razones de orden público, moralidad y seguridad públicas, protección de la salud y vida de las personas y animales... No obstante, tales prohibiciones o restricciones no deberán constituir un medio de discriminación arbitraria ni una restricción encubierta del comercio entre los Estados miembros."

II. 24) Report (1990) de la Comisión al Consejo sobre las actuaciones del C.P.M.P. Ref III/9166/90-EN.

II. 25) Aunque la Directiva no es de aplicación directa en los E.m., sus objetivos deben ser incorporados en el derecho interno de éstos. Cualquier persona que entienda que no se cumple el derecho comunitario tiene acceso directo a los tribunales nacionales para reclamar su cumplimiento.

II. 26) Abstracts, "7th International Conference on Pharmaceutical Medicine", Madrid 23-26, Septiembre de 1990.

II. 27) Directiva 65/65/CEE, modificada por Directiva 87/-21/CEE, art. 4, punto 8 a y b: El plazo de 6 años rige para los medicamentos normales y el de 10 años para los obtenidos por biotecnología y alta tecnología. Los Estados miembros, podrían ampliar el plazo de 10 años a todos; así lo han acordado la mitad de ellos. Finalmente, hasta el año 1992, España, Grecia y Portugal quedaban al margen de estos preceptos.

II.28) Draft guideline for the format and content of the clinical data section of an application, january 1986, Docket No 85, D-0467.

II. 29) "Nota explicativa para los solicitantes", Volumen II, Normas sobre medicamentos de uso humano en la Comunidad Europea", Comisión de las Comunidades Europeas, ISBN 92-825-9501-3.

II. 30) Punto 1, sección C, de la Parte IV, D. 91/507/CEE.

II. 31) Del esfuerzo armonizador de legislaciones iniciado por la Comunidad en 1965 (con la D 65/65/CEE) se han derivado importantes consecuencias respecto a la consecución de la libre circulación de medicamentos dentro de la Comunidad Europea: 1.- Los criterios de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, así como ciertos aspectos de los procedimientos de autorización de comercialización

o fabricación han sido progresivamente normalizados; 2.- Los estudios analíticos y farmacotóxicológicos, así como los ensayos clínicos de medicamentos, conforme a la normativa comunitaria no necesitan ser repetidos dentro de la Comunidad; 3.- Se reconocen entre los E.m. los controles de fabricación de lotes, realizados en el país comunitario fabricante; 4.- Se han normalizado los requerimientos generales relativos al etiquetado de los envases; 5.- Se ha adoptado una lista común de colorantes de uso permitido en los medicamentos.

II. 32) Cuadro No. 4.: Líneas fundamentales de la armonización legislativa en materia de medicamentos de uso humano.

II. 33) De acuerdo con la Política Nacional de Medicamentos. O.M.S., A3/Discusión Técnica/1, 1978.

REFERENCIAS AL CAPITULO III.

III. 1) En la "solicitud abreviada" se prescinde de los resultados de las pruebas farmacotóxicológicas y clínicas, sólo son precisos estudios de bioequivalencia. Estos casos están estipulados en la D 87/21/CEE, artículo 1 (que modifica a la D 65/65/CEE en su artículo 4, punto 8).

III. 2) Parte 3, Directiva 91/507/CEE.

III. 3) Las partes citadas en este apartado corresponden al cuadro No. 6., capítulo II: "Dosier (expediente) Comunitario".

III. 4) Capítulo II.4.2.1.: en punto 4.2, "Estructura del dosier comunitario".

III. 5) Solicitud abreviada: Se contempla para productos con idéntica composición cualitativa y cuantitativa y con la misma formulación farmacéutica, denominados "Productos Repetitivos", ó E.F. fundamentalmente similares a otra, que ya ha sido autorizado en la Comunidad con arreglo a las disposiciones comunitarias vigentes y que se encuentre a la venta en el (los) E.m(s) a los que se dirige la solicitud, tras un periodo de tiempo determinado.

Una Especialidad Farmacéutica se considera "fundamentalmente similar" a otra si presenta la misma composición cuanti- y cuali-tativa en cuanto a principios activos; si la forma farmacéutica es la misma y, en caso necesario, si se ha demostrado la bioequivalencia con el primer producto mediante los adecuados estudios de biodisponibilidad (principios establecidos en el anexo X de la Recomendación del Consejo 87/176/CEE del 09.02.1987 - véase también el apartado 5 del Capítulo II-A de la Parte III del Anexo de

la Directiva modificada 75/318/CEE -) ó bien aquellos de eficacia y seguridad contrastada en trabajos que se hallen publicados en la literatura científica o cuando el cociente terapéutico sea bajo (dosis terapéutica muy cercana a la dosis tóxica).

III. 6) "Normas sobre Medicamentos en la Comunidad Europea", volumen III, Addendum Julio 1990, Comisión de las Comunidades Europeas, ISBN 92-826-0419-5.

III. 7) Clinical investigation. Proposed Establishment of Regulations on Obligations of Sponsors and Monitors. Federal Register, September 27, 1977; 49621-6.

III. 8) "Guidelines on Good Clinical Research Practice, March 1988, A.B.P.I."

III. 9) "Bonnes Pratiques Cliniques" (Official Text and english translation) ISSN 0759-4778.

III. 10) "Good Clinical Trial Practice", NLN Publication No. 28, December 1989.

III. 11) "Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community", III/3976/88-EN Final.

III. 12) Programas de vigilancia de la F.D.A. No: 7348.001 - Biomedicamentos; 7348.809 - Comités Éticos; 7348.810 - Patrocinadores, Organizaciones de Investigación Externas "CRO", y Monitores; 7348.811 - Investigadores Clínicos.

III. 13) Federal Register, March 19th, 1987; 8797-8847.

III. 14) Good Clinical Practice in Europe. Script No. 1251, octubre 23, 1987; 4-5.

III. 15) Prólogo de "Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos con Medicamentos en la Comunidad Europea", Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea, Vol. III, Addendum julio de 1990, Comisión de las Comunidades Europeas, ISBN 92-826-0419-5.

III. 16) Bun Al, Chalmers TC, Deutsch E et al. The lugano statements on controlled clinical trials, J. Int. Med. Res. 1987; 15: 2-22.

III. 17) Anónimo. Therapeutic Trials. Responsibility and accountability. Pharmaceut. Med. 1985; 1:81-83.

III. 18) Anexo - "Normas de Buena Práctica Clínica para Ensayos Clínicos con Medicamentos en la Comunidad Europea", Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea,

Vol. III, Addendum julio de 1990, Comisión de las Comunidades Europeas, ISBN 92-826-0419-5.

III. 19) Capítulo I, punto 1.14, normativa E.C./G.C.P.

III. 20) National Academy of Science, Report of the workshop on clinical trials of drugs. Clin. Pharm. and Therap., 18. 1975.

III. 21) Levine, Lebacqz, "Some ethical considerations in Clinical Trials", Clin. Pharmacol. Therapeutics 25 (1970), 728-741.

III. 22) O.M.S., Principios aplicables a la evaluación clínica de medicamentos. Serv. Inf. Técn. 403, 1986.

III. 23) "el ensayo terapéutico, debe ser un experimento planificado con cuidado y de acuerdo con la ética, con el que se trata de hallar la respuesta a una pregunta precisamente formulada.." (HILL, A BRADFORD, "Principles of Medical statistics", The Lancet Ltd., 1971, pag. 273).

El análisis estadístico final de los resultados indicará con qué frecuencia se ha producido por azar una diferencia de la magnitud observada. Si es improbable que ésta se haya producido por azar, el investigador podrá llegar a la conclusión de que se ha producido por el medicamento ensa-

yado. La conclusión será tanto más segura cuanto mejor se haya planificado y ejecutado el ensayo, siendo imprescindible la aplicación de procedimientos estadísticos en todas las etapas de evaluación de un medicamento.

III. 24) Stuart Pocock, "Clinical Trials, a practical approach", John Wiley & Sons Ltd.

III. 25) La hipótesis supone que una variable controlada o "independiente" (causa) determina una modificación cuantitativa de una variable "dependiente" (efecto). La veracidad de la hipótesis se entiende como la probabilidad con que es posible rechazar que la variable independiente no posee influencia alguna sobre la variable dependiente (hipótesis nula).

III. 26) American College of Clinical Pharmacy. Clinical pharmacists as principal investigators. Drug. Intell. Clin. Pharm., 1983; 17:676.; American College of Clinical Pharmacy. Drug. Intell. Clin. Pharm., 1984; 18:444.

III. 27) American Journal of Hospital Pharmacy, Vol 46, dec. 1989, p. 2459.

III. 28) O.M.S., CONRAD. Conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos. OMS/CONRAD/W.P. Ginebra 1985.

III. 29) En este caso, aunque la prescripción fue correctamente dispensada de acuerdo con lo prescrito por el médico, el tribunal sostuvo que el farmacéutico debió cuestionar la dosis prescrita que de hecho produjo una sobredosis por acumulación. El paciente sufrió gangrena en ambos pies y tanto el médico como el farmacéutico fueron condenados por el tribunal de justicia.; Pharmaceutical Journal, 232:221-226, 1984, "Pharmaceutical Society's Code of Ethics"; Pharmaceutical Journal, 232:226-227, 1984, "A guide to good dispensing practice"; Pharmaceutical Journal, 232:227-232, 1984, "A guide to the self-assessment of professional practice activities".

III. 30) Draft Guideline for the Format and Content of the Clinical Data Section of an Application, de enero de 1986 (Docket No.85D-0467).

III. 31) La forma de obtener el consentimiento del paciente y las obligaciones de los Comités Institucionales de Revisión han sido detalladamente descritas por la Food and Drug Administration (Title 21 C.F.R. Part 50.25 Elements of Informed consent; Title 21 C.F.R. Part 56 Institutional Review Boards) inspirándose en la Declaración de Helsinki.

III. 32) Pharm. Med. (1990), 4, 337-341; En Julio de 1988, la Comunidad Europea adoptó la Directiva 85/374/EEC, que

establece que los laboratorios farmacéuticos son responsables en forma estricta de los daños causados por sus productos (Product Liability Directive). "Responsabilidad estricta" significa que la responsabilidad legal no se halla condicionada por la demostración de que el laboratorio haya cometido una falta, sino que es responsable de los defectos que puedan tener sus productos. Los defectos se definen en relación a la seguridad existente en el uso normal del producto, pudiendo consistir en "defectos de producción" y "defectos de diseño". Un ejemplo de defectos de diseño es un riesgo que debiera haber sido previsto en el curso del desarrollo del producto, pero que no se desmaterializa hasta después de su comercialización. El paciente que sufre las consecuencias de dicho riesgo sólo debe demostrar que la probabilidad de que hayan sido causadas por un defecto del producto es mayor que la probabilidad de que no tengan ninguna relación con la administración del mismo. En alguno de los Estados miembro, el laboratorio puede acogerse a la defensa derivada de que el desarrollo del medicamento fue efectuado de acuerdo con el estado de los conocimientos científicos; esta defensa sólo será aplicable si puede demostrarse que en los ensayos clínicos se respetaron las normas de Buena Práctica Clínica, especialmente en relación a la verificación de los datos clínicos.

REFERENCIAS AL CAPITULO IV.

IV. 1) Los textos de las disposiciones legales, a las que nos referiremos en el presente Capítulo, se recogen por países en el Apéndice D de esta Memoria.

IV. 2) Avant-Project de loi, "Règles relatives aux expérimentations médicales", 24.10.91 (Apéndice D, Holanda, texto 1).

IV. 3) Disposición que describe la composición, funciones y reglas por las que se rige el Instituto Superior de Sanidad (I.S.S.). "Comma L", es la denominación bajo la que se conoce la disposición que regula la utilización de nuevos fármacos en el hombre ("Legge 7 agosto 1978, n. 519, 1 comma L"), que se refiere al artículo 1, párrafo segundo, apartado "L" de la Ley No. 519, de 7 de agosto de 1973.

IV. 4) Apéndice D, Alemania, texto 1.

IV. 5) "Der Bundesminister für jugend, Famllie, Frauen und Gesundhelt, -Ministerio de Sanidad-.

IV. 6) Apéndice D, Alemania, texto 1.

IV. 7) Según artículo 40 de la Ley del medicamento, tras recibir la información farmaco-toxicológica y clínica dis-

ponible sobre el fármaco en estudio, la B.G.A. debe emitir un "número de depósito" (no se trata de una autorización formal) para tal fármaco. Este número es un pre-requisito obligado para solicitar la revisión de los protocolos individuales a los Comités Éticos.

IV. 8) "Berufsordnung für die deutschen Ärzte", referido como texto 4, en Apéndice D.

IV. 9) Apéndice D, Alemania, texto 3.

IV. 10) Artículo 43: "Cuando se trate de un medicamento nuevo destinado a ensayos terapéuticos, el Ministro puede, a petición y bajo responsabilidad del autorizado, dispensarle de toda o de parte de las obligaciones previstas en la presente Resolución, para el medicamento en cuestión".

IV. 11) Artículo 2: "la fabricación, la preparación, el comercio y la distribución al por mayor de medicamentos, así como su importación, sea con vistas a la fabricación o de la preparación en el país, o sea con vistas a la distribución o venta al por mayor en el país, están subordinadas a la autorización del Ministro de la Salud Pública y de la Familia, indicando las sustancias y preparaciones para las que son válidas, así como el lugar en que se efectúen las operaciones".

Artículo 3.-§1: "para obtener la autorización de fabricar, preparar o importar, con vistas a una fabricación o preparación, de medicamentos, el peticionario debe:-

.....

..7º. Comunicar al Ministro de Salud Pública, por medio de las fórmulas establecidas por la Inspección de Farmacia, los requerimientos siguientes, relativos a los medicamentos que el peticionario de la autorización quiere fabricar, preparar o importar:

- a) la denominación usual del medicamento, si ésta existe;
- b) la composición cualitativa y cuantitativa;
- c) los métodos analíticos;
- d) si ha lugar, las indicaciones terapéuticas y las dosis usuales.

Esta disposición no es aplicable a los medicamentos sometidos al procedimiento de registro - Real Resolución de 16 octubre de 1967".

IV. 12) Circular No. 368: "Toda petición de derogación de la Real Resolución del 6 de junio de 1960 debe contener únicamente la siguiente información:

-. un formulario D1 (2x) con las observaciones, previsto en el artículo 3-§1, 7º de la mencionada Resolución de 6 de junio de 1960,

- . un formulario D2,
- . el nombre del medicamento, el grupo farmacológico y las indicaciones terapéuticas,
- . los nombres de los investigadores,
- . el lugar donde tendrá lugar la experimentación,
- . las cantidades exactas que cada investigador recibirá,
- . un acuerdo escrito y firmado de los investigadores en el que se mencione que éstos participan en los ensayos, tras haber recibido una información toxico-farmacológica suficiente,
- . el dictamen del Comité de Etica (si existe),
- . la información destinada al paciente,
- . la situación del medicamento en el extranjero o en Bélgica (fase I, II, III, IV ya registrado, en el comercio, etc.).

A fin de preservar la calidad quimicofarmacéutica de los lotes de fabricación, destinados a los ensayos terapéuticos, la Derogación se limitará a los artículo 3-§1 3º, 4-§1 3º, 22 párrafo 1 y 44 párrafo 1 de la mencionada Resolución, salvo si circunstancias específicas permitieran una derogación de otros artículos de esta Resolución.

Esta Derogación, que se acuerda para una duración de un año, puede ser renovada a petición del autorizado."

IV. 13) Los siguientes artículos (Resolución Real, 6 de junio de 1960): art. 3-§1 3º, art. 4-§1 3º, art. 22 párrafo 1 y art. 44 párrafo 1, se refieren a las condiciones de dispensación del fármaco por las personas autorizadas por la Resolución (condiciones fijadas en el artículo 4 y personas especificadas en el artículo 22): Dispensación por las oficinas de farmacia y aquellos médicos autorizados a tener depósito de medicamentos.

IV. 14) "Pruebas clínicas. Venta o dispensación de productos farmacéuticos para propósitos específicos".

IV. 15) Artículo 24-(3), texto 1, Dinamarca, Apéndice D.

IV. 16) 1) Formulario - Apéndice 2 de las directrices; 2) Protocolo del ensayo; 3) Resumen de Documentación: químico-farmacéutica, farmacotoxicológica y clínica disponible (preferiblemente el Manual de Referencia del Investigador); 4) Descripción de la(s) forma(s) farmacéutica(s) utilizadas -placebo inclusive-: composición cuali- y cuantitativa, potencia, dosificación (Apéndice D, Dinamarca, texto 2).

IV. 17) En "Consideraciones especiales", segundo párrafo del texto 2 (apéndice D, Dinamarca) "Ensayos Clínicos con fármacos - Directrices Danesas para la notificación según la Ley del Medicamento, Ministerio de Sanidad, 1990."

IV. 18) Apéndice D, Francia, texto 1.

IV. 19) Anexo 1 (re. R.2032, R. 2033): Formulario CERFA No. 65-0038 "Declaración de Intención para un ensayo de un medicamento o de un producto similar (Producto similar: producto definido en el artículo L-658-11 o producto u objeto contraceptivo.)" y Anexo 2 (re. R. 2037): Formulario CERFA No. 65-0039 "Declaración de Intención Complementaria".

IV. 20) "Guide des textes législatifs et réglementaires (Tomo II), Septembre 1991, "Ministre des affaires sociales et de l'integration", pág. 41, Párrafo 4: Si existen varios Comités dentro de su región, el investigador único o coordinador puede, pues, dirigirse a cualquiera de ellos. Esta liberatad especificada por la Ley -pero, siempre en el seno de la región en cuestion- es un elemento de flexibilidad que podrá resultar útil en algunos casos: sobrecarga temporal de algún Comité; evitar, a nivel local, interacciones personales excesivas; presencia en uno de los Comités, de competencias técnicas necesarias para examen de un proyecto dado".

IV. 21) Art. L. 209-12 (texto 1, Apéndice D, Francia): Por contra, el investigador conserva la posibilidad de consultar de nuevo al mismo Comité, si aporta la información

complementaria que haga que el Comité modifique su dictamen inicial. Si el Comité emite entonces un dictamen favorable, sólo el segundo dictamen será tomado en cuenta. El dictamen inicial se tomará como anulado.

IV. 22) Art L. 209-12, cuarto párrafo (Apéndice D, Francia, texto 1).

IV. 23) Art L. 209-12, tercer párrafo (Apéndice D, Francia, texto 1).

IV. 24) "En el caso de investigaciones biomédicas sin beneficio individual directo para los sujetos participantes, el promotor proveerá una indemnización en compensación por las tensiones sufridas. La cantidad total de las indemnizaciones que un sujeto puede percibir en un mismo año está limitado a un máximo fijado por el ministro encargado de la salud. Las investigaciones efectuadas sobre mineros, adultos bajo tutela o personas que permanezcan en un establecimiento sanitario o social no pueden en ningún caso dar lugar a tal indemnización".

IV. 25) "La investigación biomédica no da lugar a ninguna contrapartida financiera directa o indirecta para las personas que se prestan a ello, excepto el reembolso de los gastos originados por tales y bajo la reserva particular dispuesta en el artículo L. 209-15 del presente Código re-

lativo a las investigaciones biomédicas sin beneficio directo para el individuo".

IV. 26) "Para las investigaciones biomédicas sin beneficio individual directo, el promotor asume, a pesar de no existir falta, la indemnización de los daños ocasionados por la investigación en el sujeto participante, sin que pueda oponerse el hecho de un tercero ó la retirada voluntaria de la persona que inicialmente había consentido a participar en la investigación.

Para las investigaciones biomédicas con beneficio individual directo, el promotor asume la indemnización de los daños ocasionados por la investigación en el sujeto participante, salvo prueba de no mediar culpa imputable a éste o a los intervinientes, sin que pueda oponerse el hecho de un tercero o la retirada voluntaria de la persona que inicialmente había consentido a participar en la investigación.

Para toda investigación médica el promotor suscribirá un seguro garantizando su responsabilidad civil tal y como resulta del presente artículo y todo aquello que intervenga, independientemente de la naturaleza de las relaciones que existan entre los que intervienen y el promotor. Las disposiciones del presente artículo son de orden público."

IV. 27) artículo 12, texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 28) artículo 11, texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 29) artículo 3, punto 2b, texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 30) artículo 4, punto e), texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 31) artículo 3, punto 3, texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 32) artículo 13, texto 1, Apéndice D, Grecia.

IV. 33) "Act providing for new regulations with regard to the supply of medicines and the practice of pharmacy, 28-7-1958, Bulletin of Acts, Orders and Decrees 408.

IV. 34) Ley No. 28 de 1987 (Apéndice D, Irlanda, texto 1), Sección 3-(1): "La persona que pretenda realizar un ensayo clínico, deberá solicitar permiso al Ministro para concertar su realización antes de que el ensayo comience y ...".

IV. 35) Así se distinguen (Apéndice D, Dinamarca, texto 1, sección 2): i) Categoría 1, es el caso de un ensayo con un producto sobre el que recae una autorización de comercialización previa (ó PA, de "Product authorisation") y que será utilizado en las condiciones especificadas en ella, precisa hacerse referencia al número de "PA" correspon-

diente ; ii) Categoría 2, ensayos clínicos con productos sujetos a una autorización de comercialización, pero para unas condiciones de uso propuestas distintas, distinta indicación, diferente vía de administración (con la misma forma farmacéutica), con distinto régimen de dosificación. En estas circunstancias se debe aportar información que justifique las condiciones de seguridad del producto en el ensayo, posiblemente aportando datos adicionales de farmacocinética y farmacodinamia; iii) Categoría 3), esta categoría incluye a nuevos productos y está subdividida en dos grupos: a) nuevas formas farmacéuticas con principios activos ya conocidos y b) nuevos fármacos.

IV. 36) Sección 4, párrafo 5 de texto 1 (Ley No. 28 de 1987), Apéndice D, Irlanda.

IV. 37) Sección 8, de texto 1 del Apéndice D, Irlanda; y Apéndice 2, punto 3, de "Directrices para la solicitud de realización de Ensayos Clínicos, febrero de 1991, N.D.A.-B." (texto 4, Apéndice D, Irlanda).

IV. 38) Sección 3, Ley referida como texto No. 17 de 1990 (texto 2, Apéndice D, Irlanda).

IV. 39) Sección 8, subsección (4)-apartado i) y f), Ley No. 28 de 1987 (texto 1, Apéndice D, Irlanda).

IV. 40) Sección 16, Ley No. 28 de 1987 (texto 1, Apéndice D, Irlanda).

IV. 41) Sección 9, subsección 7, Ley No. 28 de 1987 (texto 1, Apéndice D, Irlanda).

IV. 42) Según la Orden S.I. No. 321 de 1988 (texto 3, Apéndice D, Irlanda), punto 3.1.3: en el caso de voluntarios se contempla el pago al participante por inconvenientes o molestias derivadas de su participación. Si bien no especifica un cifra concreta como cantidad máxima del pago, establece como orientativo una media máxima/día igual a una cifra intermedia entre el subsidio de desempleo y salario de trabajo regulado. Tratando con ello de evitar que la compensación económica suponga para el participante una forma de ingreso.

IV. 43) La Directiva 75/319/CEE.

IV. 44) Circolare No. 77, Roma 6.9.1975, Ministerio de Sanidad, Dirección General del Servicio Farmacéutico. "Normas para la realización de la experimentación clínica de los medicamentos" (texto 1 Apéndice D, Italia), exposición de motivos: "Como complemento de la instrucción dada en la Circular Ministerial No. 19 de 30.1.70 y No. 147 de 27.10.72 relativas respectivamente: "Instrucción para la descripción de las características técnico-farmacéuticas y

métodos de control de una especialidad" y "Norma para las pruebas farmacológicas y toxicológicas de los medicamentos", en el espíritu de la II Directiva de la Comunidad Económica Europea de febrero, y a la vista de las conclusiones resultantes del estudio realizado por los expertos comunitarios reunidos en el grupo de trabajo "ad hoc" del Consejo de Europa, y con el fin de dictar el reglamento para la aplicación de la Directiva mencionada, y más en general, para indicar a quien compete la elaboración del protocolo de ensayo clínico a presentar a las autoridades competentes para el registro de una especialidad farmacéutica, este Ministerio considera oportuno determinar el procedimiento de realización de las pruebas clínicas con la especialidad farmacéutica para la que se solicita el registro".

IV. 45) Según apartado 1), de Aspectos Generales ("Generalidad"), de la Circular No. 77 del Ministerio de Sanidad (texto 1, Apéndice D, Italia).

IV. 46) Según apartado 2), de Aspectos Generales ("Generalidad"), de la Circular No. 77 del Ministerio de Sanidad (texto 1, Apéndice D, Italia).

IV. 47) Decreto Ministerial de 28.7.1977 (texto 2, Apéndice D, Italia), Artículo 1:" Para el propósito de los controles mencionados en el artículo 1, sección 2, apartado

L, de la Ley No. 519 del 7 de agosto de 1973, se entiende por "producto farmacéutico nuevo": a) un artículo farmacéutico destinado a ser utilizado en el hombre por primera vez, con fines profilácticos, terapéuticos o diagnósticos, o para restablecer, corregir o modificar la función del organismo humano; b) artículo farmacéutico resultante de una nueva asociación de medicamentos comercializados o de un cambio de dosis respecto de la utilizada en especialidades farmacéuticas registradas; c) artículo farmacéutico comercializado para el que se propone una nueva forma farmacéutica, o utilización de nuevos excipientes no utilizados con anterioridad en la formulación de un medicamento, o nuevas formas de administración, o nuevas indicaciones de utilización, o dosificación mayor que la autorizada; d) artículo farmacéutico que ya ha sido sometido a evaluación clínica y/o comercializado en un país extranjero, pero que es declarado como nuevo por decisión del Ministerio de Sanidad".

IV. 48) Comité independiente de carácter consultivo para el Ministerio de Sanidad en aspectos técnicos y científicos. Constituido por expertos.

IV. 49) Decreto Ministerial de 28.7.1977 (texto 2, Apéndice D, Italia), Artículo 4: "La solicitud concerniente a los controles de composición y seguridad de los artículos farmacéuticos, debe ser dirigida al

Ministerio de Sanidad -Director General de Servicios farmacéuticos-, y debe constar de: a) documentación y muestras para la certificación de la composición, como se especifica en el Anexo 1; b) documentación para la certificación de la seguridad, como se especifica en el anexo 2; c) el programa de experimentación clínica, como se especifica en el Anexo 3."

IV. 50) Texto 3, Apéndice D, Italia.

IV. 51) La comercialización de especialidades farmacéuticas está sujeta a una autorización administrativa, según la Ley del 11 de abril de 1983 sobre la comercialización y publicidad de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos prefabricados, art. 6. ("Loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués".)

IV. 52) Apéndice D, Portugal, texto 1, artículo 5, apartado 8): "Los ensayos referidos en el punto c) del apartado número 2, deben ser efectuados según normas técnicas a publicar por el Ministerio de la Salud".

IV. 53) Apéndice D, Portugal, texto 1: artículo 60, apartado b).

IV. 54) Regulatory Affairs Journal, february 1991, pág 11-112; "desde el uno de enero de 1991, Portugal aplicará las Directivas 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 78/25/CEE, y 83/570/CEE referentes al registro de medicamentos en la Comunidad Europea. Esto permitirá a Portugal participar de lleno en el procedimiento multi-estado europeo, obviando los requerimientos de la solicitud del procedimiento nacional, como ha sido el caso desde que Portugal firmó el Tratado de adhesión a la Comunidad Europea.

Las solicitudes de registro vía procedimiento de concentración han sido aceptadas por las Autoridades portuguesas desde que tal procedimiento fue adoptado por la Comunidad Europea por primera vez en 1987."

IV. 55) Script No. 1518/19, P.B.J. Publications.

IV. 56) Artículo 31-(1), del Capítulo 67, Ley del Medicamento de 1968 (Apéndice D, Reino Unido, texto 1): "(1) En esta ley se entiende por "ensayo clínico" una investigación o series de investigaciones consistentes en la administración de uno o más fármacos de características particulares - a) por, o bajo la dirección, de un médico a uno o más de sus pacientes, o b) por, o bajo la dirección de, dos o más médicos, siendo cada fármaco administrado por, o bajo la dirección de, alguno de estos médicos a uno o más de sus pacientes-, cuando (en cualquiera de los casos) e-

xista evidencia de que tales fármacos, de esas características producen efectos que pueden ser beneficiosos para el paciente o pacientes en cuestion y que el propósito de administrar el fármaco o fármacos tiene la finalidad de averiguar si tienen y en qué medida, el fármaco, o los fármacos, tales efectos o cualquier otro efecto, sea beneficioso o perjudicial".

IV. 57) Ley del Medicamento, 1968; Capítulo 67 (Apéndice D, Reino Unido, texto 1):

. Artículo 31-3,-b): "que un certificado para los propósitos de esta sección (en esta Ley referidos como "Certificado de Ensayo Clínico") se haya concedido certificando que, sujeto a las provisiones del certificado, la Autoridad Reguladora ha consentido el ensayo clínico y que certifica su entrada en vigor en el momento y que el ensayo debe ser realizado de acuerdo con aquel certificado";

. Artículo 36, "Solicitud y concesión del certificado: (1) Toda solicitud de certificado de ensayo clínico o certificado de experimento animal debe ser realizada a la Autoridad Reguladora y debe hacerse de tal forma y manera, y debe contener, o estar acompañada por, tal información, documentos, muestras y otros materiales, como se especifiquen".

IV. 58) MAL 4, Anexo2, Parte IB.- Protocolo de un ensayo clínico: 1) Indicación, 2) Selección de pacientes, 3) Criterios de exclusión, 4) Esquema terapéutico, 4) Duración, 6) Monitorización, 7) Diseño del estudio, 8) Fármaco(s) comparativo(s) incluyendo placebos, 9) Investigador(es) propuestos.

IV. 59) M.A.L. 4, punto 6.

IV. 60) M.A.L. 4, parte B, punto 1.2.

IV. 61) Texto 2, punto 6.2 (Apéndice D, Reino Unido): "La persona que ostente el Certificado, deberá informar a la Autoridad Reguladora de cualquier información recibida que pueda poner en duda la validez de de los datos remitidos, o relacionada con, la solicitud del certificado de ensayos clínicos en cuanto al propósito para el que se evaluó la seguridad, calidad y eficacia de los fármacos a los que se refiere el certificado en el contexto en que el solicitante propuso su utilización".

IV. 62) M.A.L. 4, parte B:

. Punto 4.1: "La certificación implica ciertas consideraciones. Estas requieren que el beneficiario del C.T.X. notifique a las Autoridades Reguladoras de:

4.1.1. cualquier reacción adversa que se produzca durante el ensayo;

4.1.2. cualquier otro hecho que pueda razonablemente ocasionar una duda sobre la seguridad o calidad del fármaco en cuestión;

4.1.3. cualquier modificación del contenido del anexo 2 de la Orden (ver Apéndice 7); o

4.1.4. denegación de autorización de un ensayo clínico por el Comité Etico establecido o reconocido por la Autoridad Sanitaria o representación sanitaria o por el Consejo de Investigaciones Médicas. Ya que la exención no libera al patrocinador de remitir el protocolo al correspondiente Comité Etico, las autoridades Sanitarias entienden que tal procedimiento será seguido rutinariamente.....Es condición del procedimiento, según el Artículo 4 (1) (c) (iv) de la Orden, que toda negativa de autorización por parte de un Comité Etico sea notificada a las Autoridades Sanitarias sin dilación. Las Autoridades Reguladoras considerarán entonces las circunstancias y decidirá si la exención debe ser retirada..."

4.2. La no observancia de cualquiera de estas consideraciones desencadenarán la suspensión de la exención.";

. Punto 9.2.: "Si se proponen modificaciones en el ensayo clínico que en opinión del responsable médico de la compañía son sustanciales, se recomienda a la compañía que deje

transcurrir un periodo de 4 semanas antes de continuar con el ensayo clínico, para permitir a las Autoridades Regulatoras tomar las medidas oportunas si es que es preciso adoptar alguna. Esto evitará desafortunadas circunstancias que surgirían si una exención tiene que ser suspendida después de que otros ensayos hayan comenzado";

. Punto 9.3 : "Habitualmente, el criterio para determinar lo que constituye un cambio sustancial en el ensayo(s) clínico(s) es cualquier factor que afecte a la seguridad del paciente o la obtención de más información que requiera ser estudiada. ...".

IV. 63) MAL 31, Orden de 1972, "Notification by a Practitioner under the Exemption. El investigador debe solicitar a las autoridades reguladoras un "D.D.X." (Doctor/Dentist Exemption).

IV. 64) Consumer Protection Act, 1987.

IV. 65) Recomendaciones de la A.B.P.I., entre otras: "Guidelines on Good Clinical Research Practice", March 1988; "Facilities for Non-Patient Volunteer Studies"; "Guidelines for Medical Experiments in Non-Patient Human Volunteers".

IV. 66) Entre otras destacan las publicaciones en Etica Médica: "Guidelines on the practice of ethical committees involved in medical research involving human subjects", january 1990; "Research involving patients", january 1990; "Research on healthy volunteers", october 1986.

IV. 67) En lineas generales, los Comités Eticos están establecidos geograficamente por distrito sanitario (según el Sistema Nacional de Salud ó "National Health Service") denominados "Local Research Ethical Committees (L.R.-E.C.s)", aunque universidades o instituciones de investigación pueden tener, además, uno propio. En cualquier caso la aprobación por el Comité local que corresponda es obligatoria antes de comenzar cualquier investigación clínica. El Comité debe informar sobre sus actividades regularmente, y al menos anualmente, a la autoridad sanitaria de distrito que corresponda. Es el investigador, como responsable clínico de los sujetos participantes en el ensayo, quien debe solicitar la autorización del Comité Etico (formato de aplicación propuesto punto 8.15, de "Guidelines on the practice of ethical committees involved in medical research involving human subjects", january 1990).

El Comité Etico podrá solicitar, en virtud del riesgo que el ensayo conlleve, que la información relativa a compensación económica/seguro de indemnidad se incluya en la hoja de información al paciente.

En cuanto a la indemnización o seguro del paciente, se recomienda que la compañía patrocinadora del estudio manifieste por escrito que observa las correspondientes recomendaciones editadas por la "A.B.P.I.", tanto en el caso de ser los sujetos pacientes, directrices sobre compensación por daños derivados ("Guidelines for compensation for medicine-induce injury", A.B.P.I., British Medical Journal 1983. 287, 675) o proporcionar una declaración escrita que conlleve una protección similar, como si los sujetos son voluntarios sanos, directrices sobre experimentación biomédica en voluntarios sanos ("Guidelines for medical experiments in no-patients healthy volunteers", A.B.P.I., 1988; concretamente "provision for volunteer agreement and consent form"). Es decir, en el caso de tratarse de pacientes, se recomienda que la compañía acepte, independientemente de la responsabilidad civil -prueba de daño por negligencia-, (puntos 16.1 a 16.3 de "Guidelines on the practice of ethical committees involved in medical research involving human subjects", january 1990) la responsabilidad para compensar a los pacientes por daños derivados durante el desarrollo del estudio (no aplicable en ensayos compasivos) y en el caso de voluntarios sanos, deberá estipularse dentro del acuerdo de consentimiento del sujeto, que la compañía patrocinadora compensará a éste por daños derivados "directamente" de su participación en el estudio, sin necesidad de que éste pruebe la existencia

de "negligencia" o de producto "defectuoso" (en el sentido de que no se ajustó a las expectativas razonables de seguridad).

La legislación no contempla un procedimiento de compensación automática (en el que al sujeto no le incumbe la carga de la culpa) para el sujeto participante en una investigación clínica.

IV. 68) Ministry of Health, "Supervision of the Ethics of Clinical Research", London, HMSO, 1968. (MC-(68)33); y recientemente en la Circular del Departamento de Salud: "Draft guidelines for local research ethics Committees", London, Dept. of Health, 1989".

IV. 69) Texto 12, Apéndice D, España.

IV. 70) Texto 5, Apéndice D, España.

REFERENCIAS AL CAPITULO V.

V. 1) Capítulo II. 3., "Las Barreras técnico sanitarias en la Comunidad Europea de los medicamentos".

V. 2) Lo estudiamos más adelante, Capítulo VI, "Normativa española sobre Ensayos Clínicos".

V. 3) Concepto introducido por la O.M.S. 1986, "Uso racional de los medicamentos. Informe de la Conferencia de Expertos de Nairobi, 25 a 29 de noviembre de 1985", Ginebra.

V. 4) Concepto apuntado en la D 91/356/CEE sobre G.M.P. o Buena Práctica de Fabricación.

V. 5) Cuadro referido anteriormente en el capítulo IV, cuadro No. 1.

V. 6) Apéndice D, Francia, texto 10, "Bonnes Pratiques Cliniques, avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments".

V. 7) "Bundesanzeiger 243/30 de diciembre de 1987"; texto 2, Alemania, Apéndice D.

V. 8) La "A.B.P.I." (Asociación Británica de la Industria Farmacéutica) "Buenas Prácticas de Investigación Clínica", texto 5, Reino Unido, Apéndice D.

V. 9) En este caso existe un borrador de proyecto de ley sobre reglas relativas a la experimentación clínica", que se incluye en el Apéndice D (Holanda, texto 1).

V. 10) Apéndice D, Bélgica, texto 1:

. Artículo 2.- "la fabricación, la preparación, el comercio y la distribución al por mayor de medicamentos, así como su importación, sea con vistas a la fabricación o de la preparación en el país, o sea con vistas a la distribución o venta al por mayor en el país, están subordinadas a la autorización del Ministro de la Salud Pública y de la Familia, indicando las sustancias y preparaciones para las que son válidas, así como el lugar en que se efectuen las operaciones".

. Artículo 3. -§1: "para obtener la autorización de fabricar, preparar o importar, con vistas a una fabricación o preparación, de medicamentos, el peticionario debe:

.. 7º. (Comunicar al Ministro de Salud Pública, por medio de las fórmulas establecidas por la Inspección de Farmacia, los requerimientos siguientes, relativos a los medicamentos que el peticionario de autorización quiere fabricar, preparar o importar:

- a) la denominación usual del medicamento, si ésta existe;
- b) la composición cualitativa y cuantitativa;
- c) los métodos analíticos;
- d) si ha lugar, las indicaciones terapéuticas y las dosis usuales.

Esta disposición no es aplicable a los medicamentos sometidos al procedimiento de registro - Real Resolución de 16 octubre de 1967)".

V. 11) Apéndice D, Portugal, texto 1, artículo 5, apartado 8): "Los ensayos referidos en el punto c, del apartado número 2, deben ser efectuados según normas técnicas a publicar por el Ministerio de la Salud".

V. 12) Apéndice D, Grecia, texto 1, artículo 7, punto 3.

V. 13) Apéndice D, Italia, texto 2.

V. 14) Apéndice D, Reino Unido: texto 3 (M.A.L. 4); Anexo 2, Parte IB: Protocolo de un ensayo clínico: 1) Indicación, 2) Selección de pacientes, 3) Criterios de exclusión, 4) Esquema terapéutico, 4) Duración, 6) Monitorización, 7) Diseño del estudio, 8) Fármaco(s) comparativo(s) incluyendo placebos, 9) Investigador(es) propuestos.

V. 15) Apéndice D, Francia, texto 1.

V. 16) Apéndice D, Grecia, texto 1.

V. 17) Apéndice D, Irlanda, texto 4.

V. 18) Apéndice D, Dinamarca, texto 2.

V. 19) Apéndice D, Dinamarca, texto 2: 1) Formulario, apéndice 2 de las directrices; 2) Protocolo del ensayo; 3) Resumen de Documentación: químico-farmacéutica, farmacotoxicológica y clínica disponible (preferiblemente el Manual de Referencia del Investigador); 4) Descripción de la(s) forma(s) farmacéutica(s) utilizadas -placebo inclusive-: composición cuali- y cuantitativa, potencia, dosificación.

V. 20) Apéndice D, Francia, texto 10.

V. 21) Apéndice D, Reino Unido, texto 5.

V. 22) Apéndice D, Alemania, texto 2.

V. 23) Apéndice D, Italia, texto 3.

V. 24) Apéndice D, España, texto 1.

V. 25) Normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos.

V. 26) Procedimientos que hemos expuesto con anterioridad, en el Capítulo III. 4.

REFERENCIAS AL CAPITULO VI.

VI. 1) E. Borajo Dacruz. "El derecho a la asistencia sanitaria de la Seguridad Social", en el vol. col. I Congreso Nacional de Derecho del Trabajo y de la Seguridad Social, vol II, Madrid 1981, p. 521 y ss.

VI. 2) M. García Pelayo. "Las transformaciones del Estado contemporáneo", 3 ed., Madrid 1982, pp 18-19.

VI. 3) R.D. 1553/1977, de 4 de julio, dictado al amparo del Decreto Ley 18/1976 de 8 de octubre.

VI. 4) El Ministerio de Sanidad Y Seguridad Social -estructura orgánica desarrollada por el R.D. 1.918/1977 de 29 de julio- pasa, en 1981, a ser un "superministerio", el Ministerio de Trabajo, Sanidad y Seguridad Social -R.D. 325/1981 de 6 de marzo-. Unos meses más tarde se produce la separación entre el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social y, el Ministerio de Sanidad y Consumo -R.D. 2523/-1981, de 27 de noviembre- quedando adscrito el INSALUD a éste último.

VI. 5) "El derecho a la salud", Instituto García Oviedo de la Universidad de Sevilla, 1976, en pág. 44 y ss - lo de-

fine como aquel derecho individual que ostenta ante el Estado a fin de obtener una acción positiva de éste dirigida a la efectiva satisfacción de la salud individual por encima de las posibilidades personales del sujeto. Este mismo autor comienza el estudio describiendo cómo la asistencia sanitaria estatal había ido surgiendo en nuestro país sobre la base de títulos específicos ("asistencia benéfica" en relación con los pobres o indigentes, "asistencia profiláctica" en relación con las enfermedades contagiosas y asistencia sanitaria otorgada por la Seguridad Social a los trabajadores por cuenta ajena) y no sobre la base de la idea de un derecho a la salud de todo individuo frente al Estado.

VI. 6) En el que se establece la relación existente entre experiencias clínicas y el derecho a la vida.

VI. 7) Real Decreto 944/1978 de 4 de abril sobre Ensayos Clínicos de productos farmacéuticos (desarrollado por la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo del 3 de agosto de 1982): "toda evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de una sustancia medicamentosa en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica" (art. 1. 1).

VI. 8) La actividad del Ministerio destaca por la regulación de nuevos aspectos de la materia sanitaria (Ensayos

Clínicos, transplantes de órganos,...) y las acciones que inciden sobre diversos aspectos de la prevención sanitaria. Así, la regulación de la publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas contenida en el R.D. 3451/1977 (de 1 de diciembre sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas) califica como "Muestras gratuitas" a las especialidades farmacéuticas destinadas a Ensayos Clínicos y por tanto, sometidas a la Inspección General de Ordenación farmacéutica.

VI. 9) En particular, el artículo 420 -según la reforma del Código Penal, LO 3/1989, de 21 de junio- castiga con prisión menor a quien "por cualquier medio o procedimiento causare a otro una lesión que menoscabe su integridad corporal o su salud física o mental..". Por su parte, el artículo 418 castiga con pena de reclusión menor a quien "de propósito mutilare o inutilizare a otro de un órgano o miembro principal, le privare de la vista o del oído, le causare la anulación o una grave limitación de su aptitud corporal, una grave enfermedad somática o psíquica o una enfermedad mental incurable". Las lesiones se encuadran entre los "delitos contra las personas", epígrafe que entre nosotros tiene gran tradición, aunque excepcionalmente algunos códigos hayan empleado otros. Así, el Código Penal de 1928 lo sustituyó por el de "delitos contra la vida e integridad corporal". Algunos códigos de otros países si-

túan a este grupo de delitos en un primer lugar sistemáticamente, por considerar que la persona humana es el primer bien jurídico objeto de protección. Ello no sucede entre nosotros.

VI. 10) "El que por acción u omisión causa daño a otro, interviniendo culpa o negligencia, está obligado a reparar el daño causado".

VI. 11) Así, al margen del art. 43 -que es el precepto que la Constitución dedica específicamente al tema- en el propio Capítulo III, del Título I la salud de los ciudadanos aparece considerada en diversos preceptos que se refieren a distintos aspectos de la "política social y económica". Concretamente la salud resulta protegida por el art. 40.2. que, al señalar algunos objetivos de la política laboral, indica que "los poderes públicos... velarán por la seguridad e higiene en el trabajo". También por el art. 49 en relación con los minusválidos ("los poderes públicos realizarán una política de previsión, tratamiento, rehabilitación e integración de los disminuidos físicos, sensoriales y psíquicos, a los que prestarán la atención especializada que requieran.."), el art. 50, en relación con la tercera edad, al indicar que los poderes públicos atenderán "sus problemas específicos de salud, vivienda, cultura y ocio", y el art. 51, que protege la seguridad y la salud de los consumidores. Pero junto a ello, es preci-

so considerar también otras menciones de alcance más general en las que de alguna forma queda comprendida la salud individual, así como algunos preceptos que regulan materias cuya conexión con el tema de protección de la salud es evidente. Así, en primer lugar, hay que tener en cuenta que el Preámbulo de la Constitución proclama la voluntad de la Nación española de "asegurar a todos una digna calidad de vida", y que el art.10.1 hace de la dignidad de la persona uno de los fundamentos del orden político y de la paz social. Por su parte, el art. 15 establece que "todos tienen derecho a la vida y a la integridad física y moral".

Por otro lado, los art. 41 y 45 -de nuevo en el Capítulo III del Título I- se refieren a temas que presentan clara conexión con la protección de la salud: la Seguridad Social (acción pública en la asistencia sanitaria a sus beneficiarios) y Sanidad ambiental (el medio ambiente bajo la óptica de la salubridad).

VI. 12) El derecho a la salud constituye una de las cuatro ocasiones en que los preceptos del Capítulo III establecen un derecho (salud -art.43-, cultura -art. 44-, medio ambiente -art. 45- y vivienda -art. 47-), al margen de la mención a los derechos económicos y sociales de los trabajadores españoles en el extranjero (art.42). La rúbrica general del Capítulo III es la de "principios" y a

los "principios" del Capítulo III alude también el art. 53.3., aunque el Título I hable con generalidad de "derechos y deberes fundamentales". A la vista del párrafo 3 del art. 53.3. no hay duda de que la eficacia normativa de los "derechos y principios" del Capítulo III difiere de la del resto del Título I. La funcionalidad de los "principios rectores de la política social y económica" en nuestro sistema jurídico y político se refieren a: a) los preceptos del Capítulo III constituyen mandatos dirigidos a los poderes públicos; b) los preceptos del Capítulo III constituyen un límite a los poderes públicos, en particular, la infracción de alguno de estos preceptos por parte de una ley podrá fundar una declaración de inconstitucionalidad de la misma por parte del Tribunal Constitucional; c) reglas constitucionales que, por otra parte, constituyen criterios de interpretación de todo el ordenamiento a tener en cuenta en la aplicación del Derecho. Lo que quiso decir la Constitución (al señalar que "sólo podrán ser alegados ante la jurisdicción ordinaria de acuerdo con lo que dispongan las leyes que los desarrollen") es que los preceptos del Capítulo III no otorgan directamente una acción ejercitable ante los Tribunales ordinarios, no son directamente accionables: las correspondientes acciones o recursos se establecerán en la legislación ordinaria; d) una cuarta función que tiene que ver con la estructura autonómica de nuestro Estado. La distribución de competencias entre el Estado y las Comunidades Autónomas, ha sido

explícitamente admitida por el Tribunal Constitucional precisamente a propósito del derecho a la salud (sentencia 32/1983, de 28 de abril, FJ 2).

VI. 13) Artículo 43: "1.- Se reconoce el derecho a la protección de la salud. 2.- Compete a los poderes públicos organizar y tutelar la salud pública a través de medidas preventivas y de las prestaciones y servicios necesarios. La ley establecerá los derechos y los deberes de todos al respecto. 3.- Los poderes públicos fomentarán la educación sanitaria, la educación física y el deporte. Asimismo facilitarán la adecuada utilización del ocio."

VI. 14) Derecho a la vida y a la integridad física -art. 15-, libertad y dignidad de la persona -art 10.1 y 17- y derechos al honor, a la intimidad personal y familiar y a la propia imagen -art. 18.1-.

VI. 15) En menores, caso de patria potestad: re. Código Civil español , art. 156.

VI. 16) En la Sentencia del Trib. Const. -STC 252/1988 de 20 de diciembre- éste se pronuncia sobre los "intereses supracomunitarios" en relación con la cuestión de la incidencia del Derecho comunitario sobre la distribución de competencias entre el Estado y la Comunidad Autónoma.

VI. 17) "Política nacional de medicamentos y reestructuración de la industria farmacéutica española", Revista de Economía industrial No. 233, 1983.

VI. 18) Comisión de las Comunidades Europeas (1988): "Informe sobre las actividades del Comité de Especialidades Farmacéuticas, Bruselas 22 de marzo.

VI. 19) Antecedentes: El 31 de mayo de 1983 el Ministerio de Sanidad constituía una Comisión de expertos con objeto de realizar los estudios previos y la redacción inicial de un borrador que sirviera de base para la elaboración de una Ley del Medicamento. La Comisión terminaba su trabajo en marzo de 1985. Se produjo una unánime respuesta de rechazo al proyecto. Sin embargo, existía un convencimiento general de que era necesaria una actualización en materia sanitaria. Entre las causas principales del rechazo figuraba el Título Tercero, de los ensayos clínicos (junto al título quinto). Se deberá esperar a 1987 para que aparezca publicado un anteproyecto de Ley del Medicamento. En septiembre de 1988, aparece un nuevo anteproyecto, apareciendo de todas formas comentarios que adelantan algunos aspectos. Finalmente en marzo de 1989 el Ministerio de Sanidad y Consumo presenta al Consejo de Ministros y consigue la aprobación de un definitivo proyecto de Ley del Medicamento que pasa a estudio del Congreso y Senado y se publi-

ca en el Boletín del Congreso de los Diputados. El contenido de la Ley 25/1990 se detalla en el cuadro No. 2.

VI. 20) El impulso de la Política Nacional de Medicamentos del 83 inicia una actuación decisiva para el sector farmacéutico.

Se constituía un Comité informal de Política farmacéutica en el cual estaban representadas las unidades administrativas relevantes: Direcciones Generales de Farmacia y Productos Sanitarios, de Industrias Químicas, del Insalud, de la Seguridad Social y de Política Económica. En este clima, el Ministerio de Industria tomó la iniciativa lanzando el Plan de Investigación para la Industria Farmacéutica (Ministerio de Industria y Energía, 1986) .

En la memoria de este Plan, la Administración española analiza la repercusión que representaría ser miembros de la C.E. una vez finalizado el periodo transitorio, y señala al sector farmacéutico como uno de los pocos sectores industriales que podía competir con industrias transnacionales.

VI. 21) "...en particular: a) las ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia aprobadas por el R.D. de 18 de abril de 1860.; b) La Base 16 -Servicios Farmacéuticos- de la Ley de bases para la organización de la Sanidad

Nacional de 25 de Noviembre de 1944.; c) Ley de 17 de julio de 1947 sobre incompatibilidades en empresas productoras o distribuidoras de Especialidades Farmacéuticas. Se autoriza al gobierno para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de la presente ley...".

VI. 22) Artículo 65, punto 1.- "Intervención administrativa.- 1. los ensayos clínicos con "productos en fase de investigación clínica", o con medicamentos ya autorizados para nuevas indicaciones terapéuticas, cuando vayan a ser realizados en España, estarán sometidos a un régimen de autorización previa por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta autorización se producirá, en su caso, en unidad de acto con la calificación prevista en el artículo 38.

Cuando se hubiere autorizado un ensayo clínico la autorización de otros ensayos, en las indicaciones previstas en la autorización como "producto en fase de investigación clínica" podrá someterse a una tramitación con requisitos simplificados. A tal efecto, podrá establecerse que dichos ensayos se entienden autorizados si el Ministerio de Sanidad y Consumo no los deniega en un plazo de 60 días".

Artículo 38: Autorización de productos en fase de investigación clínica, punto 1: No podrá aplicarse a las personas ningún "producto en fase de investigación clínica" si no

ha recibido previamente una resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo que lo califique como tal y enumere las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica.

VI. 23) Artículo 7.2 -11, ley 25/1990: "Producto en fase de investigación clínica": aquel que se destina unicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas o en animales sobre su seguridad y eficacia".

VI. 24) Artículo 15.

VI. 25) D 91/507/CEE, Parte 4- B.1) Buenas Prácticas Clínicas: B.1.1 "Todas las fases de investigación clínica,...., se diseñarán y se llevarán a cabo siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas, y los informes se elaborarán según estos mismos principios"; B.1.2.- de los principios éticos; B.1.3 de los procedimientos normalizados de trabajo; B.2) Archivo; B.2.1.-último párrafo - documentos han de estar disponibles para las autoridades sanitarias.

VI. 26) Inspección - 1. "Corresponde a las Administraciones sanitarias en el ámbito de sus competencias la realización de las inspecciones necesarias para asegurar el cumplimiento de lo previsto en esta Ley".

VI. 27) Artículo 65.5.: "El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes: a) si viola la Ley; b) si se alteran las condiciones de su autorización; c) no se cumplen los principios éticos recogidos en su artículo 60; d) para proteger a los sujetos del ensayo; e) en defensa de la salud pública."

VI. 28) Circular No. 39/91, de 26 de Noviembre de 1991, sobre directrices para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

VI. 29) Circular 39/91 D.G.F.P.S.: Es cualquier experiencia no deseada que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación; Acontecimiento Adverso Grave: es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además, se consideran siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos; Acontecimiento Adverso Con Riesgo Vital: es aquel que de no haber mediado una intervención terapéutica hubiera significado el fallecimiento del sujeto; Acontecimiento Adverso Inesperado: es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o in-

cidencia) en la información básica del producto contenida en el manual del investigador.

VI. 30) La Declaración de Helsinki exige que todo proyecto de investigación clínica sea aprobado por un Comité independiente y que, antes de incluir a un paciente en un ensayo clínico, se obtenga su consentimiento.

VI. 31) El denominado "Comité Etico" tiene su origen en los "Comités Institucionales de Revisión" que surgieron en los Estados Unidos a principios de los años sesenta, como una iniciativa de los "National Institutes of Health". Su objetivo era el de revisar proyectos de investigación que comportaban un riesgo desusado o que no se ajustaban a los principios habitualmente aceptados. Esta revisión resultaba imprescindible para que el "Public Health Service" aprobara los fondos previstos para el desarrollo de dichos estudios. En 1971, la Food and Drug Administration (F.D.A.) exigió, como parte del procedimiento I.N.D. (Investigational Exemption for a New Drug) que los ensayos clínicos fueran aprobados y revisados por un Comité Institucional de Revisión. Fuera de los Estados Unidos esta función es asumida por un Comité Etico, desde que en 1975 la Asamblea Médica Mundial - Revisión de Tokio- recomendó que los protocolos de ensayos clínicos fueran revisados por un Comité independiente. Este hecho es el que propició el desarrollo internacional de este principio.

VI. 32) J. Vanpe y P. Leguen "La construction de l'Europe pharmaceutique", Ed. Masson. La directiva 85/374 establece el principio de "responsabilidad objetiva" del fabricante o importador, de todo producto, entre ellos las de especialidades farmacéuticas: "Aunque no medie culpa, el fabricante de un producto defectuoso será considerado como responsable de los daños sobre la persona o los bienes". Las pólizas de seguro de la industria farmacéutica deben estar de acuerdo con esta directiva, en actividades tales como: Buena Práctica de Fabricación/Buena Practica de Laboratorio, Buena Práctica Clínica, Farmacovigilancia e información de utilización del medicamento, con vistas a limitar las causas de riesgo y en su defecto las consecuencias de un eventual siniestro.

VI. 33) Con anterioridad, el art 10. de la O.M. de 3 agosto de 1982 había 23 apartados preestablecidos en un protocolo de ensayo clínico; (La F.D.A., en la sección 312.23 (a), apartado 6, Título 21 del Code of Federal Regulations contiene, asimismo, una descripción de puntos de un protocolo).

VI. 34) O.M.S., CONRAD. Conferencia de expertos sobre el uso racional de los medicamentos. OMS/CONRAD/WP. Ginebra 1985.

VI. 35) En 1990 el Ministerio de Sanidad y Consumo aprobó un total de 308 protocolos (217 en fase I-III y 91 en fase IV)- Anónimo. Cambios en la legislación sobre Ensayos Clínicos en España. Scrip 1992; 5 de febrero:7.

VI. 36) Scrip. Review Issue 1990; 15.

REFERENCIAS A LAS CONCLUSIONES

1) Dinamarca, Francia, Irlanda, Reino Unido, Grecia, Italia, Alemania y España. En el caso de Holanda, tan sólo, existe un borrador de proyecto de Ley sobre ensayos clínicos.

2) Recogido en el Apéndice B de esta Memoria.

3) Es competencia de las Autoridades regionales o del "Länder".

4) En el caso de Holanda, se contempla en el borrador de proyecto de Ley de sobre ensayos clínicos titulado "Normas relativas a la experimentación clínica".

REFERENCIAS A LOS APENDICES:

APENDICE D

D. 1) Orden Ministerial: "Federal Minister for Youth, Family, Women and Health (BOH)- Vol. 9 december 1987: The principles for proper performance of the clinical investigation of Drugs".

Objetivos:

1. armonización de las recomendaciones publicadas por diversas asociaciones (no las oficiales),
2. mejorar de la protección de los derechos de los voluntarios y pacientes participantes,
3. mejorar la calidad de la documentación,
4. especificarel contenido de un Protocolo, según el artículo 40 de la Ley Alemana del Medicamento,
5. dirigido a todas las personas que participan en los Ensayos Clínicos (Autoridades e Industria farmacéutica).

D. 2) "Según el párrafo 26 de la Ley alemana del medicamento del 24 de agosto de 1976 (Boletín Oficial 1, página 2445-2448) modificada por la disposición del 26 de noviembre 1986 (Boletín Oficial 1, página 2089) esta disposición ha sido elaborada considerando las opiniones de los expertos y de acuerdo con el Ministro Federal de Medioambiente

y protección Radionuclear.--- &1 La Agencia Federal de Salud (B.G.A.) debe exigir la siguiente información detallada en el Anexo adjunto para decidir sobre la autorización de comercialización de una especialidad farmacéutica

-- Anexo Adjunto:

1.- Generalidades

2.- Controles y Calidad

3.- Evaluaciones farmaco-toxicológicas

4.- Ensayos clínicos:

A. aspectos generales

B. aspectos especiales:

I.- Farmacología clínica:

1. farmacodinamia

2. farmacocinética y biodisponibilidad

3. farmacodinamia y farmacocinética tras dosis repetidas

4. interacciones

II.- Experiencia clínica (*):

1. estudios individuales

2. resumen.

5.- Excepciones:

1- fármacos nuevos

2- asociaciones de farmacos conocidos

3- fármacos homeopáticos....."

(*) Especifica la observancia de la normativa G.C.P.

D. 3) No existe legislación específica en materia de ensayos clínicos.

A P E N D I C E S

- A. CODIGO DE NUREMBERG (1947).
- B. DECLARACION DE HELSINKI (REVISION DE HONG-KONG, 1989).
- C. EL INFORME BELMONT (1979).
- D. DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.
 - D. 1. ALEMANIA.
 - D. 2. BELGICA.
 - D. 3. DINAMARCA.
 - D. 4. FRANCIA.
 - D. 5. GRECIA.
 - D. 6. HOLANDA.
 - D. 7. IRLANDA.
 - D. 8. ITALIA.
 - D. 9. LUXEMBURGO.
 - D. 10. PORTUGAL.
 - D. 11. REINO UNIDO.
 - D. 12. ESPAÑA.
- E. ABREVIATURAS.

A. CODIGO DE NUREMBERG (1947).

The Nuremberg Code

The Proof as to War Crimes and Crimes against Humanity

Permissible Medical Experiments

The Proof as to War Crimes and Crimes against Humanity

Judged by any standard of proof the record clearly shows the commission of war crimes and crimes against humanity substantially as alleged in counts two and three of the indictment. Beginning with the outbreak of World War II criminal medical experiments on non-German nationals, both prisoners of war and civilians, including Jews and "asocial" persons, were carried out on a large scale in Germany and the occupied countries. These experiments were not the isolated and casual acts of individual doctors and scientists working solely on their own responsibility, but were the product of coordinated policy-making and planning at high governmental, military, and Nazi Party levels, conducted as an integral part of the total war effort. They were ordered, sanctioned, permitted, or approved by persons in positions of authority who under all principles of law were under the duty to know about things and to take steps to terminate or prevent them.

Permissible Medical Experiments

The great weight of evidence before us is to the effect that certain types of medical experiments on human beings, when kept within reasonable well-defined bounds, conform to the ethics of the medical profes-

sion generally. The protagonists of the practice of human experimentation justify their views on the basis that such experiments yield results for the good of society that are unprocurable by other methods or means of study. All agree, however, that certain basic principles must be observed in order to satisfy moral, ethical and legal concepts:

1. The voluntary consent of the human subject is absolutely essential.

This means that the person involved should have legal capacity to give consent; should be so situated as to be able to exercise free power of choice, without the intervention of any element of force, fraud, deceit, duress, overreaching, or other ulterior form of constraint or coercion; and should have sufficient knowledge and comprehension of the elements of the subject matter involved as to enable him to make an understanding and enlightened decision. This latter element requires that before the acceptance of an affirmative decision by the experimental subject there should be made known to him the nature, duration, and purpose of the experiment; the method and means by which it is to be conducted; all inconveniences and hazards reasonably to be expected; and the effects upon his health or person which may

possibly come from his participation in the experiment.

The duty and responsibility for ascertaining the quality of the consent rests upon each individual who initiates, directs or engages in the experiment. It is a personal duty and responsibility which may not be delegated to another with impunity.

2. The experiment should be such as to yield fruitful results for the good of society, unprocurable by other methods or means of study, and not random and unnecessary in nature.

3. The experiment should be designed and based on the results of animal experimentation and a knowledge of the natural history of the disease or other problem under study that the anticipated results will justify the performance of the experiment.

4. The experiment should be so conducted as to avoid all unnecessary physical and mental suffering and injury.

5. No experiment should be conducted where there is an *a priori* reason to believe that death or disabling injury will occur except, perhaps, in those experiments where the experimental physicians also serve as subjects.

6. The degree of risk to be taken should never exceed that determined by the hu-

manitarian importance of the problem to be solved by the experiment.

7. Proper preparations should be made and adequate facilities provided to protect the experimental subject against even remote possibilities of injury, disability, or death.

8. The experiment should be conducted only by scientifically qualified persons. The highest degree of skill and care should be required through all stages of the experiment of those who conduct or engage in the experiment.

9. During the course of the experiment the human subject should be at liberty to bring the experiment to an end if he has reached the physical or mental state where continuation of the experiment seems to him to be impossible.

10. During the course of the experiment the scientist in charge must be prepared to terminate the experiment at any stage, if he has probable cause to believe, in the exercise of the good faith, superior skill and careful judgment required of him that a continuation of the experiment is likely to result in injury, disability, or death to the experimental subject. . . .

B. DECLARACION DE HELSINKI (REVISION DE HONG-KONG, 1989).



THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION, INC.

28, AVENUE DES ALPES - 01210 FERNEY-VOLTAIRE - FRANCE

P. O. Box : 69
Cable Address :
WOMEDAS, FERNEY-VOLTAIRE

Telephone : 50 40 75 75
Telex : 385755F WMASFVF
Telefax : 50 40 59 37

September 1989

17.C
Original: English

WORLD MEDICAL ASSOCIATION DECLARATION OF HELSINKI

Recommendations guiding physicians
in biomedical research involving human subjects

Adopted by the 18th World Medical Assembly
Helsinki, Finland, June 1964

and amended by the
29th World Medical Assembly
Tokyo, Japan, October 1975
35th World Medical Assembly
Venice, Italy, October 1983

and the
41st World Medical Assembly
Hong Kong, September 1989

INTRODUCTION

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration," and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient."

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

I. BASIC PRINCIPLES

1. Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted for consideration, comment and guidance to a specially appointed committee independent of the investigator and the sponsor provided that this independent committee is in conformity with the laws and regulations of the country in which the research experiment is performed.
3. Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.
4. Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
5. Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.
6. The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.

7. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
8. In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
9. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
10. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
11. In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation.

Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

12. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

II. MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH PROFESSIONAL CARE (Clinical research)

1. In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering.
2. The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.

3. In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
4. The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.
5. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee (I, 2).
6. The Physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III. NON-THERAPEUTIC BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS (Non-clinical biomedical research)

1. In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.
2. The subjects should be volunteers - either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
3. The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
4. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the wellbeing of the subject.

- - - - -

C. EL INFORME BELMONT (1979).

The Belmont Report

**Ethical Principles
and Guidelines for
the Protection of
Human Subjects
of Research**

**The National
Commission
for the
Protection of
Human
Subjects of
Biomedical
and
Behavioral
Research**

April 18, 1979

DEPARTMENT OF HEALTH,
EDUCATION, AND WELFARE

Office of the Secretary

Protection of Human Subjects

Belmont Report: Ethical Principles
Guidelines for the Protection of
Human Subjects of Research, Report
of the National Commission for the
Protection of Human Subjects of
Medical and Behavioral Research

AGENCY: Department of Health,
Education, and Welfare.

NOTICE: Notice of Report for
Public Comment.

SUMMARY: On July 12, 1974, the
National Research Act (Pub. L. 93-
348) was signed into law, there-
by creating the National Commission
on the Protection of Human Sub-
jects of Biomedical and Behavioral
Research. One of the charges to the
Commission was to identify the basic
ethical principles that should underlie
the conduct of biomedical and behav-
ioral research involving human sub-
jects and to develop guidelines which
should be followed to assure that
research is conducted in ac-
cordance with those principles. In
carrying out the above, the Commis-
sion was directed to consider: (i) the
differences between biomedical and
behavioral research and the accepted
routine practice of medicine, (ii)
the role of assessment of risk-benefit
criteria in the determination of the
appropriateness of research involving
human subjects, (iii) appropriate
guidelines for the selection of human
subjects for participation in such
research and (iv) the nature and
importance of informed consent in
all research settings.

The Belmont Report attempts to
summarize the basic ethical princi-
ples identified by the Commission in
the course of its deliberations. It is
the outgrowth of an intensive four-
day period of discussions that were
held in February 1976 at the Smith-
sonian Institution's Belmont Confer-
ence Center supplemented by the
monthly deliberations of the Com-
mission that were held over a period
of nearly four years. It is a statement
of basic ethical principles and guide-
lines that should assist in resolving
the ethical problems that surround
the conduct of research with human
subjects. By publishing the Report in
the Federal Register, and providing
reprints upon request, the Secretary
intends that it may be made readily
available to scientists, members of
Institutional Review Boards, and
Federal employees. The two-volume
Appendix, containing the lengthy
reports of experts and specialists who
assisted the Commission in fulfilling
this part of its charge, is available as
DHEW Publication No. (OS) 78-
0013 and No. (OS) 78-0014, for sale
by the Superintendent of Documents,
U.S. Government Printing Office,
Washington, D.C. 20402.

Unlike most other reports of the
Commission, the Belmont Report
does not make specific recommenda-
tions for administrative action by the
Secretary of Health, Education, and
Welfare. Rather, the Commission
recommended that the Belmont
Report be adopted in its entirety, as
a statement of the Department's pol-
icy. The Department requests public
comment on this recommendation.

National Commission for the Protec-
tion of Human Subjects of Biomed-
ical and Behavioral Research

Members of the Commission

- Kenneth John Ryan, M.D., Chair-
man, Chief of Staff, Boston Hos-
pital for Women.
- Joseph V. Brady, Ph.D., Professor of
Behavioral Biology, Johns Hop-
kins University.
- Robert E. Cooke, M.D., President,
Medical College of Pennsylvania.
- Dorothy I. Height, President,
National Council of Negro
Women, Inc.
- Albert R. Jonsen, Ph.D., Associate
Professor of Bioethics, University of
California at San Francisco.
- Patricia King, J.D., Associate Pro-
fessor of Law, Georgetown Uni-
versity Law Center.
- Karen Lebacqz, Ph.D., Associate
Professor of Christian Ethics, Pacific
School of Religion.
- *David W. Louisell, J.D., Professor of
Law, University of California at
Berkeley.
- Donald W. Seldin, M.D., Professor
and Chairman, Department of In-
ternal Medicine, University of Texas
at Dallas.
- Eliot Stellar, Ph.D., Provost of the
University and Professor of Physio-
logical Psychology, University of
Pennsylvania.
- *Robert H. Turtle, LL.B., Attorney,
VomBaur, Coburn, Simmons &
Turtle, Washington, D.C.

*Deceased.

Table of Contents

- A. Boundaries Between Practice and
Research
- B. Basic Ethical Principles
 - 1. Respect for Persons
 - 2. Beneficence
 - 3. Justice
- C. Applications
 - 1. Informed Consent
 - 2. Assessment of Risk and Benefits
 - 3. Selection of Subjects

Belmont Report

Ethical Principles and Guidelines for Research Involving Human Subjects

Scientific research has produced substantial social benefits. It has also posed some troubling ethical questions. Public attention was drawn to these questions by reported abuses of human subjects in biomedical experiments, especially during the Second World War. During the Nuremberg War Crime Trials, the Nuremberg code was drafted as a set of standards for judging physicians and scientists who had conducted biomedical experiments on concentration camp prisoners. This code became the prototype of many later codes¹ intended to assure that research involving human subjects would be carried out in an ethical manner.

The codes consist of rules, some general, others specific, that guide the investigators or the reviewers of research in their work. Such rules often are inadequate to cover complex situations; at times they come into conflict, and they are frequently difficult to interpret or apply. Broader ethical principles will provide a basis on which specific rules may be formulated, criticized and interpreted.

Three principles, or general prescriptive judgments, that are relevant to research involving human subjects are identified in this statement. Other principles may also be relevant. These three are comprehensive, however, and are stated at a level of generalization that should assist scientists, subjects, reviewers and interested citizens to understand the ethical issues inherent in research involving human subjects. These principles

cannot always be applied so as to resolve beyond dispute particular ethical problems. The objective is to provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.

This statement consists of a distinction between research and practice, a discussion of the three basic ethical principles, and remarks about the application of these principles.

A. Boundaries Between Practice and Research

It is important to distinguish between biomedical and behavioral research, on the one hand, and the practice of accepted therapy on the other, in order to know what activities ought to undergo review for the protection of human subjects of research. The distinction between research and practice is blurred partly because both often occur together (as in research designed to evaluate a therapy) and partly because notable departures from standard practice are often called "experimental" when the terms "experimental" and "research" are not carefully defined.

For the most part, the term "practice" refers to interventions that are designed solely to enhance the well-being of an individual patient or client and that have a reasonable expectation of success. The purpose of medical or behavioral practice is

¹Although practice usually involves interventions designed solely to enhance the well-being of a particular individual, interventions are sometimes applied to one individual for the enhancement of the well-being of another (e.g., blood donation, skin grafts, organ transplants) or an intervention may have the dual purpose of enhancing the well-being of a particular individual, and, at the same time, providing some benefit to others (e.g., vaccination, which protects both the person who is vaccinated and society generally). The fact that some forms of practice have elements other than immediate benefit to the individual receiving an intervention, however, should not confuse the general distinction between research and practice. Even when a procedure applied in practice may benefit some other person, it remains an intervention designed to enhance the well-being of a particular individual or groups of individuals; thus, it is practice and need not be reviewed as research.

to provide diagnosis, preventive treatment or therapy to particular individuals.² By contrast, the term "research" designates an activity designed to test an hypothesis, permit conclusions to be drawn, and thereby to develop or contribute to generalizable knowledge (expressed, for example, in theories, principles, and statements of relationships). Research is usually described in a formal protocol that sets forth an objective and a set of procedures designed to reach that objective.

When a clinician departs in a significant way from standard or accepted practice, the innovation does not, in and of itself, constitute research. The fact that a procedure is "experimental," in the sense of new, untested or different, does not automatically place it in the category of research. Radically new procedures of this description should, however, be made the object of formal research at an early stage in order to determine whether they are safe and effective. Thus, it is the responsibility of medical practice committees, for example, to insist that a major innovation be incorporated into a formal research project.

Research and practice may be carried on together when research is designed to evaluate the safety and efficacy of a therapy. This need not cause any confusion regarding whether or not the activity requires review; the general rule is that if there is any element of research in an activity, that activity should undergo review for the protection of human subjects.

B. Basic Ethical Principles

The expression "basic ethical principles" refers to those general judgments that serve as a basic justification for the many particular ethical prescriptions and evaluations of

²Because the problems related to social experimentation may differ substantially from those of biomedical and behavioral research, the Commission specifically declines to make any policy determination regarding such research at this time. Rather, the Commission believes that the problem ought to be addressed by one of its successor bodies.

¹Since 1945, various codes for the proper and responsible conduct of human experimentation in medical research have been adopted by different organizations. The best known of these codes are the Nuremberg Code of 1947, the Helsinki Declaration of 1964 (revised in 1975), and the 1971 Guidelines (codified into Federal Regulations in 1974) issued by the U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Codes for the conduct of social and behavioral research have also been adopted, the best known being that of the American Psychological Association, published in 1973.

human actions. Three basic principles, among those generally accepted in our cultural tradition, are particularly relevant to the ethics of research involving human subjects: the principles of respect for persons, beneficence and justice.

1. Respect for Persons.—Respect for persons incorporates at least two ethical convictions: first, that individuals should be treated as autonomous agents, and second, that persons with diminished autonomy are entitled to protection. The principle of respect for persons thus divides into two separate moral requirements: the requirement to acknowledge autonomy and the requirement to protect those with diminished autonomy.

An autonomous person is an individual capable of deliberation about personal goals and of acting under the direction of such deliberation. To respect autonomy is to give weight to autonomous persons' considered opinions and choices while refraining from obstructing their actions unless they are clearly detrimental to others. To show lack of respect for an autonomous agent is to repudiate that person's considered judgments, to deny an individual the freedom to act on those considered judgments, or to withhold information necessary to make a considered judgment, when there are no compelling reasons to do so.

However, not every human being is capable of self-determination. The capacity for self-determination matures during an individual's life, and some individuals lose this capacity wholly or in part because of illness, mental disability, or circumstances that severely restrict liberty. Respect for the immature and the incapacitated may require protecting them as they mature or while they are incapacitated.

Some persons are in need of extensive protection, even to the point of excluding them from activities which may harm them; other persons require little protection beyond making sure they undertake activities freely and with awareness of possible adverse consequences.

The extent of protection afforded should depend upon the risk of harm and the likelihood of benefit. The judgment that any individual lacks autonomy should be periodically reevaluated and will vary in different situations.

In most cases of research involving human subjects, respect for persons demands that subjects enter into the research voluntarily and with adequate information. In some situations, however, application of the principle is not obvious. The involvement of prisoners as subjects of research provides an instructive example. On the one hand, it would seem that the principle of respect for persons requires that prisoners not be deprived of the opportunity to volunteer for research. On the other hand, under prison conditions they may be subtly coerced or unduly influenced to engage in research activities for which they would not otherwise volunteer. Respect for persons would then dictate that prisoners be protected. Whether to allow prisoners to "volunteer" or to "protect" them presents a dilemma. Respecting persons, in most hard cases, is often a matter of balancing competing claims urged by the principle of respect itself.

2. Beneficence.—Persons are treated in an ethical manner not only by respecting their decisions and protecting them from harm, but also by making efforts to secure their well-being. Such treatment falls under the principle of beneficence. The term "beneficence" is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation. Two general rules have been formulated as complementary expressions of beneficent actions in this sense: (1) do not harm and (2) maximize possible benefits and minimize possible harms.

The Hippocratic maxim "do no harm" has long been a fundamental principle of medical ethics. Claude Bernard extended it to the realm of research, saying that one should not

injure one person regardless of the benefits that might come to others. However, even avoiding harm requires learning what is harmful; and, in the process of obtaining this information, persons may be exposed to risk of harm. Further, the Hippocratic Oath requires physicians to benefit their patients "according to their best judgment." Learning what will in fact benefit may require exposing persons to risk. The problem posed by these imperatives is to decide when it is justifiable to seek certain benefits despite the risks involved, and when the benefits should be foregone because of the risks.

The obligations of beneficence affect both individual investigators and society at large, because they extend both to particular research projects and to the entire enterprise of research. In the case of particular projects, investigators and members of their institutions are obliged to give forethought to the maximization of benefits and the reduction of risk that might occur from the research investigation. In the case of scientific research in general, members of the larger society are obliged to recognize the longer term benefits and risks that may result from the improvement of knowledge and from the development of novel medical, psychotherapeutic, and social procedures.

The principle of beneficence often occupies a well-defined justifying role in many areas of research involving human subjects. An example is found in research involving children. Effective ways of treating childhood diseases and fostering healthy development are benefits that serve to justify research involving children—even when individual research subjects are not direct beneficiaries. Research also makes it possible to avoid the harm that may result from the application of previously accepted routine practices that on closer investigation turn out to be dangerous. But the role of the principle of beneficence is not always so unambiguous. A difficult ethical problem remains, for example, about research that pres-

ents more than minimal risk without immediate prospect of direct benefit to the children involved. Some have argued that such research is inadmissible, while others have pointed out that this limit would rule out much research promising great benefit to children in the future. Here again, as with all hard cases, the different claims covered by the principle of beneficence may come into conflict and force difficult choices.

3. *Justice*.—Who ought to receive the benefits of research and bear its burdens? This is a question of justice, in the sense of "fairness in distribution" or "what is deserved." An injustice occurs when some benefit to which a person is entitled is denied without good reason or when some burden is imposed unduly. Another way of conceiving the principle of justice is that equals ought to be treated equally. However, this statement requires explication. Who is equal and who is unequal? What considerations justify departure from equal distribution? Almost all commentators allow that distinctions based on experience, age, deprivation, competence, merit and position do sometimes constitute criteria justifying differential treatment for certain purposes. It is necessary, then, to explain in what respects people should be treated equally. There are several widely accepted formulations of just ways to distribute burdens and benefits. Each formulation mentions some relevant property on the basis of which burdens and benefits should be distributed. These formulations are (1) to each person an equal share, (2) to each person according to individual need, (3) to each person according to individual effort, (4) to each person according to societal contribution, and (5) to each person according to merit.

Questions of justice have long been associated with social practices such as punishment, taxation and political representation. Until recently these questions have not generally been associated with scientific research. However, they are foreshadowed even in the earliest reflections on the

ethics of research involving human subjects. For example, during the 19th and early 20th centuries the burdens of serving as research subjects fell largely upon poor ward patients, while the benefits of improved medical care flowed primarily to private patients. Subsequently, the exploitation of unwilling prisoners as research subjects in Nazi concentration camps was condemned as a particularly flagrant injustice. In this country, in the 1940's, the Tuskegee syphilis study used disadvantaged, rural black men to study the untreated course of a disease that is by no means confined to that population. These subjects were deprived of demonstrably effective treatment in order not to interrupt the project, long after such treatment became generally available.

Against this historical background, it can be seen how conceptions of justice are relevant to research involving human subjects. For example, the selection of research subjects needs to be scrutinized in order to determine whether some classes (e.g., welfare patients, particular racial and ethnic minorities, or persons confined to institutions) are being systematically selected simply because of their easy availability, their compromised position, or their manipulability, rather than for reasons directly related to the problem being studied. Finally, whenever research supported by public funds leads to the development of therapeutic devices and procedures, justice demands both that these not provide advantages only to those who can afford them and that such research should not unduly involve persons from groups unlikely to be among the beneficiaries of subsequent applications of the research.

C. Applications

Applications of the general principles to the conduct of research leads to consideration of the following requirements: informed consent, risk/benefit assessment, and the selection of subjects of research.

1. *Informed Consent*.—Respect for

persons requires that subjects, to the degree that they are capable, be given the opportunity to choose what shall or shall not happen to them. This opportunity is provided when adequate standards for informed consent are satisfied.

While the importance of informed consent is unquestioned, controversy prevails over the nature and possibility of an informed consent. Nonetheless, there is widespread agreement that the consent process can be analyzed as containing three elements: information, comprehension and voluntariness.

Information. Most codes of research establish specific items for disclosure intended to assure that subjects are given sufficient information. These items generally include: the research procedure, their purposes, risks and anticipated benefits, alternative procedures (where therapy is involved), and a statement offering the subject the opportunity to ask questions and to withdraw at any time from the research. Additional items have been proposed, including how subjects are selected, the person responsible for the research, etc.

However, a simple listing of items does not answer the question of what the standard should be for judging how much and what sort of information should be provided. One standard frequently invoked in medical practice, namely the information commonly provided by practitioners in the field or in the locale, is inadequate since research takes place precisely when a common understanding does not exist. Another standard, currently popular in malpractice law, requires the practitioner to reveal the information that reasonable persons would wish to know in order to make a decision regarding their care. This, too, seems insufficient since the research subject, being in essence a volunteer, may wish to know considerably more about risks gratuitously undertaken than do patients who deliver themselves into the hand of a clinician for needed care. It may be that a standard of "the reasonable volunteer" should be proposed: the

extent and nature of information should be such that persons, knowing that the procedure is neither necessary for their care nor perhaps fully understood, can decide whether they wish to participate in the furthering of knowledge. Even when some direct benefit to them is anticipated, the subjects should understand clearly the range of risk and the voluntary nature of participation.

A special problem of consent arises where informing subjects of some pertinent aspect of the research is likely to impair the validity of the research. In many cases, it is sufficient to indicate to subjects that they are being invited to participate in research of which some features will not be revealed until the research is concluded. In all cases of research involving incomplete disclosure, such research is justified only if it is clear that (1) incomplete disclosure is truly necessary to accomplish the goals of the research, (2) there are no undisclosed risks to subjects that are more than minimal, and (3) there is an adequate plan for debriefing subjects, when appropriate, and for dissemination of research results to them. Information about risks should never be withheld for the purpose of eliciting the cooperation of subjects, and truthful answers should always be given to direct questions about the research. Care should be taken to distinguish cases in which disclosure would destroy or invalidate the research from cases in which disclosure would simply inconvenience the investigator.

Comprehension. The manner and context in which information is conveyed is as important as the information itself. For example, presenting information in a disorganized and rapid fashion, allowing too little time for consideration or curtailing opportunities for questioning, all may adversely affect a subject's ability to make an informed choice.

Because the subject's ability to understand is a function of intelligence, rationality, maturity and language, it is necessary to adapt the

presentation of the information to the subject's capacities. Investigators are responsible for ascertaining that the subject has comprehended the information. While there is always an obligation to ascertain that the information about risk to subjects is complete and adequately comprehended, when the risks are more serious, that obligation increases. On occasion, it may be suitable to give some oral or written tests of comprehension.

Special provision may need to be made when comprehension is severely limited—for example, by conditions of immaturity or mental disability. Each class of subjects that one might consider as incompetent (e.g., infants and young children, mentally disabled patients, the terminally ill and the comatose) should be considered on its own terms. Even for these persons, however, respect requires giving them the opportunity to choose to the extent they are able, whether or not to participate in research. The objections of these subjects to involvement should be honored, unless the research entails providing them a therapy unavailable elsewhere. Respect for persons also requires seeking the permission of other parties in order to protect the subjects from harm. Such persons are thus respected both by acknowledging their own wishes and by the use of third parties to protect them from harm.

The third parties chosen should be those who are most likely to understand the incompetent subject's situation and to act in that person's best interest. The person authorized to act on behalf of the subject should be given an opportunity to observe the research as it proceeds in order to be able to withdraw the subject from the research, if such action appears in the subject's best interest.

Voluntariness. An agreement to participate in research constitutes a valid consent only if voluntarily given. This element of informed consent requires conditions free of coercion and undue influence. Coercion occurs when an overt threat

of harm is intentionally presented by one person to another in order to obtain compliance. Undue influence, by contrast, occurs through an offer of an excessive, unwarranted, inappropriate or improper reward or other overture in order to obtain compliance. Also, inducements that would ordinarily be acceptable may become undue influences if the subject is especially vulnerable.

Unjustifiable pressures usually occur when persons in positions of authority or commanding influence—especially where possible sanctions are involved—urge a course of action for a subject. A continuum of such influencing factors exists, however, and it is impossible to state precisely where justifiable persuasion ends and undue influence begins. But undue influence would include actions such as manipulating a person's choice through the controlling influence of a close relative and threatening to withdraw health services to which an individual would otherwise be entitled.

2. Assessment of Risks and Benefits.—The assessment of risks and benefits requires a careful array of relevant data, including, in some cases, alternative ways of obtaining the benefits sought in the research. Thus, the assessment presents both an opportunity and a responsibility to gather systematic and comprehensive information about proposed research. For the investigator, it is a means to examine whether the proposed research is properly designed. For a review committee, it is a method for determining whether the risks that will be presented to subjects are justified. For prospective subjects, the assessment will assist the determination whether or not to participate.

The Nature and Scope of Risks and Benefits. The requirement that research be justified on the basis of a favorable risk/benefit assessment bears a close relation to the principle of beneficence, just as the moral requirement that informed consent be obtained is derived primarily from the principle of respect for persons.

The term "risk" refers to a possibility that harm may occur. However, when expressions such as "small risk" or "high risk" are used, they usually refer (often ambiguously) both to the chance (probability) of experiencing a harm and the severity (magnitude) of the envisioned harm.

The term "benefit" is used in the research context to refer to something of positive value related to health or welfare. Unlike "risk," "benefit" is not a term that expresses probabilities. Risk is properly contrasted to probability of benefits, and benefits are properly contrasted with harms rather than risks of harm. Accordingly, so-called risk/benefit assessments are concerned with the probabilities and magnitudes of possible harms and anticipated benefits. Many kinds of possible harms and benefits need to be taken into account. There are, for example, risks of psychological harm, physical harm, legal harm, social harm and economic harm and the corresponding benefits. While the most likely types of harms to research subjects are those of psychological or physical pain or injury, other possible kinds should not be overlooked.

Risks and benefits of research may affect the individual subjects, the families of the individual subjects, and society at large (or special groups of subjects in society). Previous codes and Federal regulations have required that risks to subjects be outweighed by the sum of both the anticipated benefit to the subject, if any, and the anticipated benefit to society in the form of knowledge to be gained from the research. In balancing these different elements, the risks and benefits affecting the immediate research subject will normally carry special weight. On the other hand, interests other than those of the subject may on some occasions be sufficient by themselves to justify the risks involved in the research, so long as the subjects' rights have been protected. Beneficence thus requires that we protect against risk of harm to subjects and also that we be concerned about the loss of the

substantial benefits that might be gained from research.

The Systematic Assessment of Risks and Benefits. It is commonly said that benefits and risks must be "balanced" and shown to be "in a favorable ratio." The metaphorical character of these terms draws attention to the difficulty of making precise judgments. Only on rare occasions will quantitative techniques be available for the scrutiny of research protocols. However, the idea of systematic, nonarbitrary analysis of risks and benefits should be emulated insofar as possible. This ideal requires those making decisions about the justifiability of research to be thorough in the accumulation and assessment of information about all aspects of the research, and to consider alternatives systematically. This procedure renders the assessment of research more rigorous and precise, while making communication between review board members and investigators less subject to misinterpretation, misinformation and conflicting judgments. Thus, there should first be a determination of the validity of the presuppositions of the research; then the nature, probability and magnitude of risk should be distinguished with as much clarity as possible. The method of ascertaining risks should be explicit, especially where there is no alternative to the use of such vague categories as small or slight risk. It should also be determined whether an investigator's estimates of the probability of harm or benefits are reasonable, as judged by known facts or other available studies.

Finally, assessment of the justifiability of research should reflect at least the following considerations: (i) Brutal or inhumane treatment of human subjects is never morally justified. (ii) Risks should be reduced to those necessary to achieve the research objective. It should be determined whether it is in fact necessary to use human subjects at all. Risk can perhaps never be entirely eliminated, but it can often be reduced by careful attention to alternative procedures. (iii) When research involves significant risk of

serious impairment, review committees should be extraordinarily insistent on the justification of the risk (looking usually to the likelihood of benefit to the subject—or, in some rare cases, to the manifest voluntariness of the participation). (iv) When vulnerable populations are involved in research, the appropriateness of involving them should itself be demonstrated. A number of variables go into such judgments, including the nature and degree of risk, the condition of the particular population involved, and the nature and level of the anticipated benefits. (v) Relevant risks and benefits must be thoroughly arrayed in documents and procedures used in the informed consent process.

3. Selection of Subjects.—Just as the principle of respect for persons finds expression in the requirements for consent, and the principle of beneficence in risk/benefit assessment, the principle of justice gives rise to moral requirements that there be fair procedures and outcomes in the selection of research subjects.

Justice is relevant to the selection of subjects of research at two levels: the social and the individual. Individual justice in the selection of subjects would require that researchers exhibit fairness: thus, they should not offer potentially beneficial research only to some patients who are in their favor or select only "undesirable" persons for risky research. Social justice requires that distinction be drawn between classes of subjects that ought, and ought not, to participate in any particular kind of research, based on the ability of members of that class to bear burdens and on the appropriateness of placing further burdens on already burdened persons. Thus, it can be considered a matter of social justice that there is an order of preference in the selection of classes of subjects (e.g., adults before children) and that some classes of potential subjects (e.g., the institutionalized mentally infirm or prisoners) may be involved as research subjects, if at all, only on certain conditions.

Injustice may appear in the selection of subjects, even if individual subjects are selected fairly by investigators and treated fairly in the course of research. Thus injustice arises from social, racial, sexual and cultural biases institutionalized in society. Thus, even if individual researchers are treating their research subjects fairly, and even if IRBs are taking care to assure that subjects are selected fairly within a particular institution, unjust social patterns may nevertheless appear in the overall distribution of the burdens and benefits of research. Although individual institutions or investigators may not be able to resolve a problem that is pervasive in their social setting, they can consider distributive justice in selecting

research subjects.

Some populations, especially institutionalized ones, are already burdened in many ways by their infirmities and environments. When research is proposed that involves risks and does not include a therapeutic component, other less burdened classes of persons should be called upon first to accept these risks of research, except where the research is directly related to the specific conditions of the class involved. Also, even though public funds for research may often flow in the same directions as public funds for health care, it seems unfair that populations dependent on public health care constitute a pool of preferred research subjects if more advantaged populations are likely to

be the recipients of the benefits.

One special instance of injustice results from the involvement of vulnerable subjects. Certain groups, such as racial minorities, the economically disadvantaged, the very sick, and the institutionalized may continually be sought as research subjects, owing to their ready availability in settings where research is conducted. Given their dependent status and their frequently compromised capacity for free consent, they should be protected against the danger of being involved in research solely for administrative convenience, or because they are easy to manipulate as a result of their illness or socioeconomic condition.

[FR Doc. 79-12063 Filed 4-17-79; 8:45 am]

D. DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

(La relación de textos que se detalla a continuación se incluyen en el Volumen II de esta Memoria).

APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES

- D. 1. ALEMANIA.
- D. 2. BELGICA.
- D. 3. DINAMARCA.
- D. 4. FRANCIA.
- D. 5. GRECIA.
- D. 6. HOLANDA.
- D. 7. IRLANDA.
- D. 8. ITALIA.
- D. 9. LUXEMBURGO.
- D. 10. PORTUGAL.
- D. 11. REINO UNIDO.
- D. 12. ESPAÑA.

(La relación de textos que se detalla a continuación se incluyen en el Volumen II de esta Memoria).

D. 1. ALEMANIA.

TEXTO 1.

"Gesetz über den Verkehr mit Arzneimittel (AMG), in der fassung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24, August 1976 (BGBl.IS. 2445, 2448), zuletzt geändert durch das Vierte Gesetz zur -nderung des Arzneimittel-gesetzes vom 11, april 1990 (BGBl. IS.717)".

Ley del Medicamento Alemana, del 24 de agosto de 1976. Artículos 28, 40, 41, 42 y 67 (versión original y en inglés).

TEXTO 2

"Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln", Der Bundesminister für jugend, Famllie, Frauen und Gesundheit, Vom 9 Dezember 1987" ⁽¹⁾.

Sobre B.P.C. (G.C.P.): "Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos", Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud (equivalente a Ministerio de Sanidad), volumen 9, diciembre de 1987. Boletín

tín Oficial del Gobierno, Bundesanzeiger 243/30 Dezember 1987 (versión en aleman y en inglés).

TEXTO 3

"Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelpflichtlinien", Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 14 Dezember 1989" (2).

Reglamento administrativo general de aplicación a las directrices sobre evaluación de medicamentos, Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud, volumen 14, diciembre de 1989

TEXTO 4

"Berufsordnung für die deutschen Ärzte (Pharm Ind n. 11, 1988".

Código profesional de Médicos.

D. 2. BELGICA.

TEXTO 1.

"6 juin 1960.- Arrêté royal relatif à la fabrication, à la preparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, Ministère de la Santé Publique et de la Famille, M. B. 22 juin 1960.".

Resolución real del 6 de junio de 1960, relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación, del Ministerio de Sanidad Pública y de la Familia, Boletín Ministerial, 22 de junio de 1960.

TEXTO 2.

"Circulaire No. 368, Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques, Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement. Inspection Generale de la Pharmacie".

Circular No. 368, "Directrices relativas a la preparación de un expediente para la obtención de una Derogación de algunos artículos de la Real Resolución de 6 de junio de 1960 relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación para un medicamento destinado a ensayos terapéuticos, Ministerio de la Salud Pública y Medio ambiente, 26.10.89".

TEXTO 3.

"25 MARS 1964.- Loi sur les médicaments, M. B. 17 avril 1964, Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement".

Ley sobre los medicamentos, del 25 de marzo de 1964, Boletín Ministerial de 17 de abril de 1964, Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente.

TEXTO 4.

"16 septembre 1985, Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain,- Mon. du 13 novembre 1985 - mod. par A.R. du 6 juillet 1987 -".

Real Resolución de 16 de septiembre de 1985 relativa a las normas y protocolos aplicables a ensayos de medicamentos para uso humano (modificada por la Real Resolución de 6 de julio de 1987).

D. 3. DINAMARCA.

TEXTO 1.

"The Consolidate Medicines Act.- Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982".

Ley Consolidada del Medicamento No. 327 de junio de 1975, publicación de la ley 327 del 26 junio, 1975, sobre Medicamentos modificada por la Ley No. 170 del 8 de abril de 1981, y por la Ley No. 203 del 18 de mayo de 1982.

TEXTO 2.

"Clinical Trials of Drugs: Danish guidelines on notification according to the medicines act; The National Board of Health, 1990".

Ensayos Clínicos con fármacos - Directrices Danesas para la notificación según la Ley del Medicamento, Ministerio de Sanidad, 1990.

D. 4. FRANCIA.

TEXTO 1.

"Loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 -J.O. du 22 décembre 1988- modifiée par la loi No. 90-86 du 23 janvier 1990 - J.O. du 25 janvier 1990-, et par la loi No. 90-549 du 2 juillet 1990 -J. O. du 5 juillet 1990-, et par la loi No. 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales -J.O. du 20 janvier 1991-: Protection des personnes qui se prêtent a des recherches biomédicales".

Ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 (Boletín Oficial del 22 de diciembre) modificado por la ley No. 90-86 del 23 de enero de 1990 (Boletín Oficial del 25 de enero), por la ley No. 90-549 del 2 de julio de 1990 (Boletín Oficial de 5 de julio de 1990) y por la Ley No. 91-73 del 18 de enero de 1991 con disposiciones relativas a la salud pública y a los seguros sociales (Boletín Oficial del 20 de enero de 1991) sobre Protección de las personas que son sujeto de investigación biomédica.

TEXTO 2.

"Décret No. 90-872 du 27 de septembre 1990 portant application de la loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique -deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat-; J.O. du 28 septembre 1990".

Decreto No. 90-872 del 27 de septiembre de 1990 sobre la aplicación de la ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 modificada, relativa a la protección de las personas que son sujeto de las investigaciones biomédicas y modificación del código de la sanidad pública (segunda parte: Decretos del Consejo de Estado), Boletín Oficial del 28 de septiembre de 1990.

TEXTO 3.

"Décret 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L 209-7 du code de la santé publique, Ministère de L'économie, des Finances et du Budget, -J. O. 16 mai 1991".

Decreto 91-440 de 14 de mayo 1991 donde se definen las condiciones del seguro que los promotores de las investigaciones biomédicas deben suscribir según el artículo L. 209-7 del código de la salud pública, Ministerio de Economía, Finanzas y Presupuestos, Boletín Oficial de 16 de mayo de 1991.

TEXTO 4.

"Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales -J. O. 12 mai 1991".

Resolución del 7 de mayo de 1991 que fija las formas de percepción de tasas que han de satisfacer los promotores de investigaciones biomédicas, Boletín Oficial 12 de mayo de 1991.

TEXTO 5.

"Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 3 octobre 1990".

Resolución del 28 de septiembre 1990 determinando el número de los Comités consultivos de protección de las personas que participan en la investigación biomédica de cada región, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 3 de octubre de 1990.

TEXTO 6.

"Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 26 de diciembre 1990 relativa a la cantidad máxima de indemnización que una persona puede recibir durante un mismo año por su participación en investigaciones biomédicas sin beneficio propio, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 9 de enero de 1991.

TEXTO 7.

"Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 27 de diciembre 1990 realativa al importe de la tasa fijada para los promotores de investigaciones biomédicas, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial de 9 de enero de 1991.

TEXTO 8.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, -J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero 1991 relativo al formulario de declaración de intención para el ensayo de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo de 1991.

TEXTO 9.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero de 1991 relativo al formulario de declaración de un efecto grave susceptible de ocurrir en una investigación biomédica de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo 1991.

TEXTO 10.

"Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, B.O. No. 87-32 bis; Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, Ministère Chargé de la Santé et de la Famille, Direction de la pharmacie et du médicament".

Buenas Prácticas Clínicas, recomendaciones a los promotores y a los investigadores de ensayos clínicos de medicamentos, Boletín Oficial No. 87-32 bis; Ministerio de Asun-

tos Sociales y del Trabajo, Ministerio de la Salud y de la Familia, Dirección de Farmacia y Medicamentos.

D. 5. GRECIA.

TEXTO 1.

Decisión Ministerial (No. A6/10983/84) de 12 de diciembre de 1984, sobre Ensayos Clínicos, República Helénica, Ministerio de Salud y Bienestar, Organización Nacional de Medicamentos (E.O.F.), Atenas, 12 de diciembre de 1984 (Boletín Oficial, 20 de diciembre de 1984). (versión original en griego y en inglés)

D. 6. HOLANDA.

TEXTO 1.

"Avant-Project de loi, "Règles relatives aux expérimentations médicales", 24.10.91. Le Secrétaire d'Etat au Bien-être, à la Santé et à la Culture".

Borrador de proyecto de ley sobre Reglas relativas a las experimentaciones médicas, 24.10.91. Secretaría de Estado del Bienestar, Salud y Cultura.

D. 7. IRLANDA.

TEXTO 1.

"Control of Clinical Trials Act, 1987: An act to provide for control over the administration of one or more substances or preparations to persons for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of such substances or preparations on those persons where such administration may have pharmacological or harmful effect, to provide for Ethics Committees in relation to the foregoing and to provide for other matters connected with the matters aforesaid, 22nd December 1987, No. 28 of 1987 (Dublin Stationery Office)".

Ley de Control de Ensayos Clínicos: Ley para el control de la administración de una o más sustancias o preparaciones a humanos con el propósito de comprobar los efectos (incluyendo la farmacocinética) en personas en las que la administración de tales sustancias o preparaciones pueda ocasionar un efecto farmacológico o perjudicial, de la actuación de Comités Éticos en esta materia y de otros asuntos relacionados con estas materias; 22 de diciembre de 1987, No. 28 de 1987, Dublín.

TEXTO 2.

"Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990: an Act to amend and extend the control of clinical trials Act, 1987, to provide certain legal immunities for the National Drugs Advisory Board in the exercise of it's functions and to provide for matters connected therewith", 11th july, 1990; No. 17 of 1990. Dublin Stationery Office".

Ley de Control de Ensayos clínicos y medicamentos, 1990: ley por la que se modifica y amplía la Ley de control de ensayos clínicos, 1987, para la inmunidad legal del Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) en el ejercicio de sus funciones y de asuntos relacionados.

TEXTO 3.

"Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988 (Statutory Instrument No. 321 of 1988, Dublin Stationery Office)".

Orden S.I. 321 de 1988, en aplicación de la Ley de Control de Ensayos Clínicos de 1987.

TEXTO 4.

"Guidelines for applications for clinical trials investigations of medicinal products for human use., February 1991 published by National Drugs Advisory Board".

Directrices para las solicitudes de realización de Ensayos clínicos, febrero de 1991, National Drugs Advisory Board (N.D.A.B.).

D. 8. ITALIA.

TEXTO 1

"Norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, 6 settembre 1975 - Circolare No 77 del Ministero della Sanità - Direzione Generale del Servizio Farmaceutico".

Circular No. 77, Roma 6.9.1975, Ministerio de Sanidad, Dirección General del Servicio Farmacéutico. "Normas para la realización de la experimentación clínica de los medicamentos".

TEXTO 2.

"Decreto Ministeriale 28 luglio 1977, Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana No. 216, 9.8.1977".

Decreto Ministerial del 28.7.1977 "Regulación para certificar la composición y seguridad de nuevos fármacos antes de ser experimentados en el hombre", Gaceta Oficial de la República Italiana No. 216, de 9.8.1977.

TEXTO 3.

"Norme di Buona Practica Clinica, Supplemento ordinario alla Gazzeta Ufficiale, serie generale num. 139, 15.6.92".

Normativa Buena Práctica Clínica, Gaceta Oficial de la República Italiana No. 139, de 15.6.92.

D. 9. LUXEMBURGO ⁽³⁾

"Loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués".

Ley del 11 de abril de 1983 sobre la comercialización y publicidad de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos prefabricados.

D. 10. PORTUGAL

TEXTO 1

"Decreto-lei No. 72/91, Regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano, Diário da República Número 33, série I-A), Ministério da Saúde, de 8 de fevereiro".

Decreto ley No. 72/91 por el que se regula la introducción en el mercado, fabricación y comercialización de medicamentos de uso humano, Diário de la República No. 33, serie I-A; Ministerio de la Salud, 8 de febrero de 1991.

D. 11. REINO UNIDO

TEXTO 1

"Medicines Act 1968, Chapter 67", London, Her Majesty's Stationery Office, SBN 10 546768 5.

Ley del Medicamento de 1968, Capítulo 67, Parte II, artículos 31 y siguientes.

TEXTO 2

"Medicines Act 1968, Guidance notes on Applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trials Exemptions; Department of Health & Social Security, Her Majesty's Stationary Office ".

Procedimiento aplicable, para la solicitud de los certificados C.T.C. y C.T.X., por la Orden de medicamentos (SI 1981, No. 164) de 1981: "Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981, No. 164)".

TEXTO 3

"Medicines Act 1968, Guidance notes on applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trials Exemptions revised in april 1985"; Department of Health & Social Security; Her Majesty's Stationary Office (ISBN 0 11 321036 1)".

Directrices para la solicitud de los Certificados de Ensayos Clínicos (C.T.C.) y Exenciones del Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.X.), actualizada en abril de 1985 (M.A.L. 4); Departamento de Salud y Seguridad Social, Oficina Estatal de su Majestad.

TEXTO 4

"Medicines Act Leaflet 2" (M.A.L. 2), Guidance Notes on Applications for Product Licences; Medicines Control Agency, Department of Health; Her Majesty's Stationary Office (ISBN 0 11 321250 X)."

M.A.L. 2, Directrices para la solicitud de registro, 1990; Agencia de Control de Medicamentos, Departamento de Salud, Oficina Estatal de su Majestad.

TEXTO 5

"Guidelines on Good Clinical Research Practice; The Association of British Pharmaceutical Industry (A.B.P.I.), March 1988."

Recomendaciones sobre Buena Práctica de Investigación Clínica, A.B.P.I. (Asociación Británica de la Industria Farmacéutica), marzo 1988.

D. 12. ESPAÑA

TEXTO 1

Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (B.O.E. num. 306, de 22 de diciembre de 1990).

TEXTO 2

Circular No. 39/91, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de fecha 26 de noviembre de 1991, sobre directrices para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el sistema español de farmacovigilancia. (OFI/5/92, Farmaindustria).

TEXTO 3

Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales (B.O.E. num 108, 6 de mayo de 1978).

TEXTO 4

Orden del 3 de agosto de 1982, del Ministerio de Sanida y Consumo, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos (B.O.E. num 192, 12 de agosto de 1982).

TEXTO 5

Proyecto de Real Decreto __/1992, de __ por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, Borrador de 28 de octubre de 1992.

TEXTO 6

Real Decreto de la Presidencia del Directorio Militar, por el que se dicta el Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas (Gaceta de Madrid num 44, 13 de febrero de 1924).

TEXTO 7.

Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, del Ministerio de la Gobernación, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (B.O.E. num 240, 7 de octubre de 1963).

TEXTO 8

Orden de 12 de agosto de 1963, del Ministerio de la Gobernación, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (B.O.E. num 248, 16 octubre de 1963).

TEXTO 9

Decreto 849/1970, de 21 de marzo, del Ministerio de la Gobernación, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registros, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. (B.O.E. num 82, 6 abril 1970).

TEXTO 10

Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, del Ministerio de la Gobernación, sobre regulación del Registro Farmacéutico. (B.O.E. num 156, 30 de junio 1973).

TEXTO 11

Real Decreto 3451/1977, de 1 de diciembre, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (B.O.E. num 20, 24 de enero de 1978).

TEXTO 12

Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, del Ministerio de Sanidad y Consumo, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. (B.O.E. num 108, de 5 de mayo de 1988).

E. ABREVIATURAS.

A continuación se incluye un glosario de las abreviaturas más utilizadas en esta Memoria.

A.B.P.I.

Asociación Británica de la Industria Farmacéutica.

A.C.

Autorización de Comercialización.

B.G.A.

Bundesgesundheitsamt, ó Agencia Federal de la Salud en Berlin.

B.O.H.

Board of Health, ó Institución oficial (Ministerio) representativa de la Autoridad Sanitaria de un país.

C.E.

Comunidad Europea.

C.E.C.A.

Comunidad Europea del Carbón y el Acero.

C.E.E.

Comunidad Económica Europea.

C.E.I.C.

Comité Etico de Investigación Clínica.

C.F.R.

Code of Federal Register (U.S.A.).

C.M.R.

Centre for Medicines Research, U.K.

C.P.M.P. ó C.E.F.

Committee on Proprietary Medicines Products, o Comité de Especialidades Farmacéuticas.

C.R.A.

Clinical Research Associate, ó Asociado de Investigación Clínica.

C.S.M.

Committee on Safety of Medicines, ó Comité de Seguridad de los Medicamentos (Reino Unido).

C.T.C.

Clinical Trial Certificate, ó Certificado de ensayos clínicos.

C.T.X.

Clinical trial Certificate Exemption, ó Certificado de exención de ensayos clínicos.

D ../../CEE

Directiva Comunitaria.

D.G.F.P.S.

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

D.P.C-P.T.R. Act

Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (U.S.A.).

E.C./G.C.P.

Documento, C.P.M.P. III/3976/88-EN final, sobre Buena Práctica Clínica en Ensayos con Medicamentos en la Comunidad Europea.

E.F.

Especialidad farmacéutica.

E.m.

Estado miembro (de la Comunidad Europea).

E.O.F.

Organización Nacional del Medicamento griega.

EURATOM

Comunidad Europea de la Energía Atómica.

F.D.A.

Food and Drug Administration, ó Agencia estadounidense de los medicamentos.

F.D. & C. Act,

Federal Food, Drug and Cosmetic Act (U.S.A.).

G.C.P. ó B.P.C.

Good Clinical Practice, ó Buena Práctica Clínica.

G.M.P. ó B.P.F.

Good Manufacturing Practice, ó Buenas Prácticas de Fabricación.

I+D

Investigación y desarrollo.

I.G.S.

Instrucción General de Sanidad de 1904 (España).

I.N.D.

Investigational New Drug Application (U.S.A.), ó solicitud para un nuevo fármaco en investigación.

I.R.B. Institutional Review Board (U.S.A.), ó Comité Consultivo.

I.S.S.

Instituto Superior de la Sanidad, (Italia).

L.G.S.

Ley/1986, de 25 de abril, General de Sanidad (España).

M.A.I.L. Medicines Act information letter (U.K.), ó disposición jurídica de la ley del medicamento (U.K.).

M.A.L.

Medicines advise leaflet (o Medicines Act Leaflet), U.K., ó disposición jurídica de la ley del medicamento (U.K.).

M.C.A.

Medicines Control Agency (U.K.), Agencia de Control de Medicamentos británica.

N.D.A.

New Drug Application (U.S.A.)

N.D.A.B.

National Drugs Advissory Board, ó Comité Nacional del Medicamento irlandés.

O.M.

Orden Ministerial

O.M.S. ó W.H.O.

Organización Mundial de la Salud, ó World Health Organisation.

P.E.I.

Producto en fase de investigación.

P.M.A.

Pharmaceutical Manufactures Association (U.S.A.).

Q.A.

Quality Assurance, ó Garantía de Calidad.

R.D.

Real Decreto.

S.O.Ps. ó P.N.T.

Standard Operating Procedure, ó Procedimientos Normalizados de Trabajo.

T. CEE

Tratado de la Comunidad Económica Europea.

U.K.

United Kindom of Great Britain, ó Reino Unido.

U.S. ó U.S.A.

Unaited States of America, ó Estados Unidos de América.

I N D I C E G E N E R A L

(Vol. I/II)

Página

AGRADECIMIENTOS	(i)
DEDICATORIA	(ii)
INTRODUCCION	(iii)
INDICE GENERAL	(ix)
<u>I. ENTORNO HISTÓRICO-LEGISLATIVO Y PANORAMICA ACTUAL</u> <u>DE LOS ENSAYOS CLINICOS.</u>	1
I.1. REFERENCIA HISTORICA DE LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	4
I.1.1. Posturas Clásicas: Paracelso y Claude Bernard.	5
I.1.2. Farmacología y terapéutica experimentales: Schmiedeberg y Ehrlich.	6
I.1.3. Estandarización del ensayo clínico: Bradford- Hill.	8
I.1.4. Bases históricas desencadenantes del consenso en los principios éticos fundamentales.	9
I.1.5. Fundamentos históricos, culturales y lógicos de los principios éticos fundamentales:	14
I.1.5.A. Fundamentos históricos: la tradición Hipo- crática.	14
I.1.5.B. Análisis cultural: la evolución de los prin- cipios.	17
I.1.5.C. Argumentos filosóficos.	22
I.2. PRINCIPIOS, NORMAS, CODIGOS Y REGLAMENTOS ETICOS EN LA EXPERIMENTACION CON SERES HUMANOS.	24
I.2.1. Códigos y reglamentaciones.	27
I.3. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	30
I.3.1. Razones para una legislación sobre ensayos cli- nicos.	30
I.3.2. Primeras legislaciones: hacia el "medicamento eficaz".	33

I.3.3. Segunda etapa legislativa: Nacimiento del ensayo clínico controlado.	37
I.3.4. Estándares Europeos para la Investigación Clínica: normativa E.C./G.C.P.	41
I.4. PANORAMICA ACTUAL DE LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	43
I.4.1. Incremento del coste de la investigación clínica.	44
I.4.2. La garantía de calidad como instrumento clave en la investigación clínica.	46
I.5. COROLARIO .	50
II. <u>ENCUADRE DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EN LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.</u>	54
II.1. INTRODUCCION	57
II.2. ASPECTOS JURIDICOS E INSTITUCIONALES DEL PROCESO ARMONIZADOR EN LA COMUNIDAD EUROPEA.	60
II.2.1. Aspectos jurídicos e institucionales.	63
II.2.1.A. Especificidad propia.	63
II.2.1.B. Sistema institucionalizado de creación de normas cuatripartito.	64
II.2.1.B.1. La Comisión.	64
II.2.1.B.2. El Consejo.	67
II.2.1.B.3. El Parlamento Europeo.	71
II.2.1.B.4. El Tribunal de Justicia.	73
II.2.1.C. Ordenamiento jurídico propio.	74
II.2.1.D. Método funcionalista.	76
II.2.1.D.1. Igualdad.	77
II.2.1.D.2. Libertad.	78
II.2.1.D.3. Solidaridad.	78
II.2.1.D.4. Unidad.	78
II.2.2. Proceso armonizador: procedimientos y aplicación.	79
II.2.2.A. Procedimientos en el proceso armonizador.	80
II.2.2.A.1. El procedimiento estándar.	80
II.2.2.A.2. El procedimiento de cooperación.	83

II.2.2.A.3. El equilibrio de poderes y las perspectivas del Tratado de la Unión Europea: el procedi- miento de codecisión.	86
II.2.2.B. Aplicabilidad.	90
II.3. LAS BARRERAS TECNICO-SANITARIAS EN LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.) DE LOS MEDICAMENTOS.	92
II.3.1. Política Comunitaria de Medicamentos.	93
II.3.1.1. Antecedentes.	96
II.3.2. Barreras para el mercado único de medicamen- tos: la Política Comunitaria de autorización y evaluación.	99
II.3.2.1. Líneas generales.	101
II.4. LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA NORMATIVA COMUNITA- RIA DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO: LA DOCUMENTA- CION CLINICA.	108
II.4.1. Marco jurídico de la Comunidad Europea en ma- teria de medicamentos de uso humano.	108
II.4.1.A. Regulación de la evaluación y autorización.	110
II.4.1.B. Fabricación y control de calidad.	116
II.4.1.C. Uso racional del medicamento.	117
II.4.1.D. Farmacovigilancia.	118
II.4.1.E. Precios y financiación pública	118
II.4.1.F. Investigación y desarrollo tecnológico.	119
II.4.2. El papel de los ensayos clínicos en la Políti- ca Comunitaria de autorización y evaluación de nuevos medicamentos: la documentación clínica.	122
II.4.2.1. La estructura del dossier comunitario.	132
II.5. COROLARIO.	137
III. <u>MARCO LEGAL COMUNITARIO (C.E.) DE LOS ENSAYOS CLINICOS</u>	144
III.1. INTRODUCCION	147
III.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES: LOS DATOS CLINICOS EN EL DOSIER DE REGISTRO (D 91/507/CEE).	147
III.2.1. Datos clínicos en el dossier de registro.	149
III.2.1.A. Informe del experto.	149
III.2.1.B. Parte IV: "Documentación Clínica".	158

III.2.1.C. Resumen de las características del producto.	162
III.3. PUNTO DE VISTA EUROPEO: NORMATIVA G.C.P. ("GOOD CLINICAL PRACTICE").	163
III.3.1. Gestación de las normas G.C.P.	169
III.3.1.A. Propuesta de la F.D.A.: G.C.P.	171
III.3.1.B. La F.D.A. establece las inspecciones.	172
III.3.1.C. Programas de vigilancia.	173
III.3.1.D. Consentimiento informado.	174
III.3.1.E. Validación de datos.	178
III.3.2. Antecedentes del documento E.C./G.C.P.	178
III.3.3. Aplicabilidad de la normativa E.C./G.C.P. al estudio de los fármacos en seres humanos.	180
III.3.3.1. Fases de la investigación farmacológica.	182
III.4. ASPECTOS ESENCIALES DE LA NORMATIVA SOBRE BUENA PRACTICA CLINICA (B.P.C. o G.C.P.)	189
III.4.1. Aspectos de carácter ético.	190
III.4.2. Aspectos de carácter científico-administrativo.	195
III.4.3. Las partes implicadas en la realización de un ensayo clínico: el papel del farmacéutico.	204
III.4.3.1. El papel del farmacéutico: aspectos legales.	210
III.5. COROLARIO	216
IV. <u>MARCO JURIDICO VIGENTE DE LA INVESTIGACION CLINICA EN LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) DE LA COMUNIDAD EUROPEA (C.E.).</u>	222
IV.1. MARCO JURIDICO VIGENTE EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS: ALEMANIA, BELGICA, DINAMARCA, FRANCIA, GRECIA, HOLANDA, IRLANDA, ITALIA, LUXEMBURGO, PORTUGAL, REINO UNIDO Y ESPAÑA.	225
IV.1.1. Alemania: legislación básica.	225
IV.1.2. Bélgica: legislación básica.	226
IV.1.3. Dinamarca: legislación básica.	228
IV.1.4. Francia: legislación básica.	229

IV.1.5. Grecia: legislación básica.	233
IV.1.6. Holanda: legislación básica.	233
IV.1.7. Irlanda: legislación básica.	234
IV.1.8. Italia: legislación básica.	235
IV.1.9. Luxemburgo: legislación básica.	236
IV.1.10. Portugal: legislación básica.	236
IV.1.11. Reino Unido: legislación básica.	237
IV.1.12. España: legislación básica.	238
IV.2. ASPECTOS FUNDAMENTALES DE LAS LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.	239
IV.2.1. Alemania.	240
IV.2.2. Bélgica.	243
IV.2.3. Dinamarca	245
IV.2.4. Francia.	247
IV.2.5. Grecia.	253
IV.2.6. Holanda.	254
IV.2.7. Irlanda.	255
IV.2.8. Italia.	258
IV.2.9. Luxemburgo.	259
IV.2.10. Portugal.	260
IV.2.11. Reino Unido.	261
IV.2.12. España.	265
IV.3. COROLARIO.	268
V. <u>ESTUDIO COMPARATIVO DE LA NORMATIVA COMUNITARIA (C.E.) Y LEGISLACIONES NACIONALES DE LOS ESTADOS MIEMBROS (E.m.) EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	273
V.1. INTRODUCCION.	275
V.2. CONSIDERACIONES GENERALES.	275
V.3. INTERVENCION ADMINISTRATIVA EN LAS ACTIVIDADES DE INVESTIGACION CLINICA.	278
V.3.1. Antecedentes.	278
V.3.2. La intervención administrativa.	285
V.4. REQUERIMIENTOS LEGALES EN EL ORDENAMIENTO DE LOS ENSAYOS CLINICOS.	290

V.5. NORMATIVA DE BUENA PRACTICA CLINICA EN LOS PAISES MIEMBROS DE LA COMUNIDAD EUROPEA.	293
V.6. COROLARIO.	297
VI. <u>NORMATIVA ESPAÑOLA EN MATERIA DE ENSAYOS CLINICOS.</u>	299
VI.1. INTRODUCCION.	303
VI.2. ANTECEDENTES LEGISLATIVOS DE LOS ENSAYOS CLI- NICOS EN LA TRADICION LEGISLATIVA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO.	304
VI.2.1. Marco jurídico antes de la Constitución Española de 1978: creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	305
VI.2.1.1. Creación del Ministerio de Sanidad y afirmación del derecho a la salud.	307
VI.2.2. El término "Ensayos Clínicos" aparece en nuestro ordenamiento jurídico.	311
VI.2.3. Definición formal de ensayo clínico: pri- meros textos específicos en el ordenamiento jurídico.	318
VI.3. TRATAMIENTO TECNICO-JURIDICO CONSTITUCIONAL DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN ESPAÑA.	319
VI.3.1. Intereses constitucionales del sujeto.	322
VI.3.2. Primera reglamentación de las activi- dades de investigación clínica.	324
VI.3.2.A. La intervención administrativa del Estado en materia de ensayos clínicos.	325
VI.3.2.A.1. Autorización administrativa.	326
VI.3.2.A.2. Responsabilidad legal.	328
VI.3.2.A.3. Infracciones administrativas y san- ciones.	331
VI.3.2.B. El consentimiento informado: límites éticos del ensayo clínico.	331
VI.3.2.C. Propiedad intelectual del ensayo clí- nico.	339

VI.3.2.D. Experimentación en grupos especiales de población: cadáveres, enfermos terminales, niños y mujeres gestantes, feto humano.	343
VI.4. ETAPA COMUNITARIA: LEY 25/1990, DEL MEDICAMENTO, HACIA LA ARMONIZACION LEGISLATIVA.	346
VI.4.1. Marco jurídico para la armonización legislativa en materia de ensayos clínicos: Ley 25/1990 del Medicamento.	349
VI.4.1.A. Aspecto económico.	355
VI.4.1.B. Aspecto científico y ético.	357
VI.4.2. Regulación de los Ensayos clínicos en España como Estado miembro de la Comunidad Europea.	358
VI.4.2.1. Las bases de la armonización legislativa: Título tercero de la Ley 25/1990, del Medicamento.	360
VI.4.2.1.A. Intervención administrativa:	362
VI.4.2.1.A.1. Autorización	363
VI.4.2.1.A.2. Buena Práctica Clínica (B.P.C.).	367
VI.4.2.1.A.3. Inspecciones y sanciones.	368
VI.4.2.1.A.4. Notificación de reacciones adversas.	372
VI.4.2.1.B. Principios éticos:	373
VI.4.2.1.B.1. Comité Etico de Investigación Clínica (C.E.I.C.).	374
VI.4.2.1.B.2. Seguro de indemnidad.	375
VI.4.2.1.C. Principios científicos y aspectos administrativos.	376
VI.5. COROLARIO.	378
C O N C L U S I O N E S.	382
B I B L I O G R A F I A.	387
<u>REFERENCIAS A LOS CAPITULOS</u>	
. REFERENCIAS CAPITULOS I A VI.	421
. REFERENCIAS A LAS CONCLUSIONES.	481
. REFERENCIAS A LOS APENDICES.	482

APENDICES

. APENDICE A: CODIGO DE NÜREMBERG (1947).	487
. APENDICE B: DECLARACION DE HELSINKI (REVISION DE HONG-KONG, 1989).	490
. APENDICE C; EL INFORME BELMONT (1979).	495
. APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.	504
D. 1. ALEMANIA.	506
D. 2. BELGICA.	508
D. 3. DINAMARCA.	510
D. 4. FRANCIA.	511
D. 5. GRECIA.	517
D. 6. HOLANDA.	517
D. 7. IRLANDA.	518
D. 8. ITALIA.	520
D. 9. LUXEMBURGO.	522
D. 10. PORTUGAL.	522
D. 11. REINO UNIDO.	523
D. 12. ESPAÑA.	525
. APENDICE E: ABREVIATURAS.	530

INDICE DE CUADROS

CAPITULO I:

No. 1: Códigos y reglamentaciones	26
No. 2: Fármacos comercializados en U.S.A. utilizando datos de evidencia sustancial generados fuera de este país.	34
No. 3: Evidencia sustancial de eficacia	38
No. 4: Número de nuevas moléculas en desarrollo por una comercializada.	45

CAPITULO II:

No. 1: Procedimiento estándar	81
No. 2: Procedimiento de cooperación	84
No. 3: Resultados del procedimiento de registro Comunitario	114
No. 4: Líneas fundamentales de armonización legislativa en materia de medicamentos de uso humano.	141

No. 5: Principales normas Comunitarias aplicables a medicamentos de uso humano	123
No. 6: Dossier Comunitario	133
CAPITULO III:	
No. 1: Perfil del producto	151
No. 2: Resumen de las características del producto (Parte IB, Guía de los solicitantes)	164
No. 3: Recomendaciones E.C./G.C.P., CPMP, julio 1990, Buena Práctica Clínica para ensayos con medicamentos en la Comunidad Europea.	167
No. 4: Estructura básica de un ensayo clínico	168
No. 5: El método científico aplicado a los ensayos clínicos	197
No. 6: Procedimientos Normalizados de Trabajo	199
No. 7: Funciones de la Unidad de Garantía de Calidad	201
No. 8: Responsabilidades de archivo	202
No. 9: Auditorías	203
CAPITULO IV:	
No. 1: Marco jurídico de los ensayos clínicos en los Estados miembros de la C.E.	269
CAPITULO V:	
No. 1: Intervención administrativa	286
CAPITULO VI:	
No. 1: Derechos constitucionales de la persona	320
No. 2: Ley 25/1990 del Medicamento	351
No. 3: Fases del desarrollo de un fármaco (años/fase)	354
No. 4: Título tercero, Ley 25/1990 del Medicamento	361

APENDICE D: DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

D. 1. ALEMANIA.	2
Texto 1	3
Texto 2	17
Texto 3	24
Texto 4	34
D. 2. BELGICA.	39
Texto 1	40
Texto 2	88
Texto 3	94
Texto 4	113
D. 3. DINAMARCA.	125
Texto 1	126
Texto 2	143
D. 4. FRANCIA.	159
Texto 1	160
Texto 2	174
Texto 3	182
Texto 4	184
Texto 5	186
Texto 6	188
Texto 7	190
Texto 8	192
Texto 9	200
Texto 10	203
D. 5. GRECIA.	217
D. 6. HOLANDA.	230
D. 7. IRLANDA.	247
Texto 1	248

Texto 2	262
Texto 3	267
Texto 4	316
D. 8. ITALIA.	385
Texto 1	386
Texto 2	398
Texto 3	404
D. 9. LUXEMBURGO.	415
D. 10. PORTUGAL.	421
D. 11. REINO UNIDO.	439
Texto 1	439
Texto 2	460
Texto 3	533
Texto 4	564
Texto 5	597
D. 12. ESPAÑA.	621
Texto 1	622
Texto 2	642
Texto 3	656
Texto 4	659
Texto 5	667
Texto 6	717
Texto 7	723
Texto 8	732
Texto 9	736
Texto 10	739
Texto 11	744
Texto 12	751

APENDICE D. DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES.

A continuación se adjuntan los textos enumerados en el Apéndice D (página 506, Volumen I) de esta Memoria.

- D. 1. ALEMANIA.
- D. 2. BELGICA.
- D. 3. DINAMARCA.
- D. 4. FRANCIA.
- D. 5. GRECIA.
- D. 6. HOLANDA.
- D. 7. IRLANDA.
- D. 8. ITALIA.
- D. 9. LUXEMBURGO.
- D. 10. PORTUGAL.
- D. 11. REINO UNIDO.
- D. 12. ESPAÑA.

D. 1. A L E M A N I A.

TEXTO 1.

"Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG), in der fassung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448), zuletzt geändert durch das Vierte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)".

Ley del Medicamento Alemana, del 24 de agosto de 1976. Artículos 28, 40, 41, 42 y 67 (versión original y en inglés).

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)

in der Fassung des

Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts
vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2445, 2448),
zuletzt geändert durch das
Vierte Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes
vom 11. April 1990 (BGBl. I S. 717)

mit Erläuterungen zu den Änderungsgesetzen

dem Antragsteller auf sein Verlangen hin eingeräumt wird, auch unter Beiziehung von Sachverständigen, Stellung zu nehmen.

§ 28

Auflagenbefugnis

(1) Die zuständige Bundesoberbehörde kann die Zulassung mit Auflagen verbinden. Auflagen können auch nachträglich angeordnet werden.

(2) Auflagen nach Absatz 1 können angeordnet werden, um sicherzustellen, daß

1. die Kennzeichnung der Behältnisse und äußeren Umhüllungen den Vorschriften des § 10 entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) Warnhinweise, soweit sie erforderlich sind, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten,

b) Lagerhinweise für die Fachkreise, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

2. die Packungsbeilage den Vorschriften des § 11 entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) die in der Nummer 1 Buchstabe a genannten Warnhinweise,

b) die Aufbewahrungshinweise für den Verbraucher, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

2a. die Fachinformation den Vorschriften des § 11a entspricht; dabei kann angeordnet werden, daß angegeben werden müssen

a) die in Nummer 1 Buchstabe a genannten Warnhinweise,

b) besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise, soweit sie geboten sind, um die erforderliche Qualität des Arzneimittels zu erhalten.

c) Hinweise auf Auflagen nach Absatz 3.

3. die Angaben nach den §§ 10, 11 und 11a den für die Zulassung eingereichten Unterlagen entsprechen und dabei einheitliche und allgemeinverständliche Begriffe und ein einheitlicher Wortlaut verwendet werden, wobei die Angabe weiterer Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zulässig bleibt; von dieser Befugnis kann die zuständige Bun-

desoberbehörde allgemein aus Gründen der Arzneimittelsicherheit, der Transparenz oder der rationalen Arbeitsweise Gebrauch machen; dabei kann angeordnet werden, daß bei verschreibungspflichtigen Arzneimitteln bestimmte Anwendungsgebiete entfallen, wenn zu befürchten ist, daß durch deren Angabe der therapeutische Zweck gefährdet wird,

4. das Arzneimittel in Packungsgrößen in den Verkehr gebracht wird, die den Anwendungsgebieten und der vorgesehenen Dauer der Anwendung angemessen sind,

5. das Arzneimittel in einem Behältnis mit bestimmter Form, bestimmtem Verschluß oder sonstiger Sicherheitsvorkehrung in den Verkehr gebracht wird, soweit es geboten ist, um die Einhaltung der Dosierungsanleitung zu gewährleisten oder um die Gefahr des Mißbrauchs durch Kinder zu verhüten.

(2a) Warnhinweise nach Absatz 2 können auch angeordnet werden, um sicherzustellen, daß das Arzneimittel nur von Ärzten bestimmter Fachgebiete verschrieben und unter deren Kontrolle oder nur in Kliniken oder Spezialkliniken oder in Zusammenarbeit mit solchen Einrichtungen angewendet werden darf, wenn dies erforderlich ist, um bei der Anwendung eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Menschen zu verhüten, insbesondere, wenn die Anwendung des Arzneimittels nur bei Vorhandensein besonderer Fachkunde oder besonderer therapeutischer Einrichtungen unbedenklich erscheint.

(3) Die zuständige Bundesoberbehörde kann durch Auflagen ferner anordnen, daß weitere analytische, pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfungen durchgeführt werden und über die Ergebnisse berichtet wird, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, daß das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht, jedoch für die umfassende Beurteilung des Arzneimittels weitere wichtige Angaben erforderlich sind. Satz 1 gilt entsprechend für Unterlagen über das Rückstandsnachweisverfahren nach § 23 Abs. 1 Nr. 2.

(3a) Die zuständige Bundesoberbehörde kann, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist, durch Auflagen ferner anordnen, daß nach der Zulassung Erkenntnisse bei der Anwendung des Arzneimittels systematisch gesammelt, dokumentiert und ausgewertet werden und ihr über die Ergebnisse dieser Untersuchung innerhalb einer bestimmten Frist berichtet wird.

(3b) Bei Auflagen nach den Absätzen 3 und 3a kann die zuständige Bundesoberbehörde Art und Umfang der Untersuchung oder Prüfungen bestimmen. Die Ergebnisse sind durch Unterlagen so zu belegen, daß aus diesen Art, Umfang und Zeitpunkt der Untersuchung oder Prüfungen hervorgehen.

(4) Soll die Zulassung mit einer Auflage verbunden werden, so wird die in § 27 Abs. 1 vorgesehene Frist bis zum Ablauf einer dem Antragsteller gewährten Frist zur Stellungnahme gehemmt. § 27 Abs. 2 findet entsprechende Anwendung.

§ 40

Allgemeine Voraussetzungen

(1) Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange

1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind,
2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist,
3. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, nicht auf gerichtliche oder behördliche Anordnung in einer Anstalt verwahrt ist,
4. sie von einem Arzt geleitet wird, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann,
5. eine dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende pharmakologisch-toxikologische Prüfung durchgeführt worden ist,
6. die Unterlagen über die pharmakologisch-toxikologische Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde hinterlegt sind,
7. der Leiter der klinischen Prüfung durch einen für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung verantwortlichen Wissenschaftler über die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung und die voraussichtlich mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken informiert worden ist.
- 7a. ein dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechender Prüfplan vorhanden ist, und
8. für den Fall, daß bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt wird, eine Versicherung nach Maßgabe des Absatzes 3 besteht, die auch Leistungen gewährt, wenn kein anderer für den Schaden haftet.

(2) Eine Einwilligung nach Absatz 1 Nr. 2 ist nur wirksam, wenn die Person, die sie abgibt,

1. geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen und

2. die Einwilligung selbst und schriftlich erteilt hat.

Eine Einwilligung kann jederzeit widerrufen werden.

(3) Die Versicherung nach Absatz 1 Nr. 8 muß zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem im Geltungsbereich dieses Gesetzes zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muß in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens fünfhunderttausend Deutsche Mark betragen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt ein Anspruch auf Schadensersatz.

(4) Auf eine klinische Prüfung bei Minderjährigen finden die Absätze 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Das Arzneimittel muß zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein.
2. Die Anwendung des Arzneimittels muß nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.
3. Die klinische Prüfung an Erwachsenen darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen.
4. Die Einwilligung wird durch den gesetzlichen Vertreter oder Pfleger abgegeben. Sie ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Ist der Minderjährige in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so ist auch seine schriftliche Einwilligung erforderlich.

§ 41

Besondere Voraussetzungen

Auf eine klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, findet § 40 Abs. 1 bis 3 mit folgender Maßgabe Anwendung:

1. Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu

retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern

2. Die klinische Prüfung darf auch bei einer Person, die geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist, durchgeführt werden.

3. Ist eine geschäftsunfähige oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkte Person in der Lage, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen, so bedarf die klinische Prüfung neben einer erforderlichen Einwilligung dieser Person der Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters oder Pflegers.

4. Ist der Kranke nicht fähig, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und seinen Willen hiernach zu bestimmen, so genügt die Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters oder Pflegers.

5. Die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers ist nur wirksam, wenn dieser durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Auf den Widerruf findet § 40 Abs. 2 Satz 2 Anwendung. Der Einwilligung des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers bedarf es solange nicht, als eine Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern, und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann.

6. Die Einwilligung des Kranken, des gesetzlichen Vertreters oder Pflegers ist auch wirksam, wenn sie mündlich gegenüber dem behandelnden Arzt in Gegenwart eines Zeugen abgegeben wird.

7. Die Aufklärung und die Einwilligung des Kranken können in besonders schweren Fällen entfallen, wenn durch die Aufklärung der Behandlungserfolg nach der Nummer 1 gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist.

§ 42

Ausnahmen

Die §§ 40 und 41 finden keine Anwendung bei Arzneimitteln im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1a, 3 und 4, § 40 Abs. 1 Nr. 5 und 6 findet keine Anwendung auf klinische Prüfungen mit zugelassenen oder von der Zulassungspflicht freigestellten Arzneimitteln.

§ 67

Allgemeine Anzeigepflicht

(1) Betriebe und Einrichtungen, die Arzneimittel entwickeln, herstellen, klinisch prüfen oder einer Rückstandsprüfung unterziehen, prüfen, lagern, verpacken, in den Verkehr bringen oder sonst mit ihnen Handel treiben, haben dies vor der Aufnahme der Tätigkeiten der zuständigen Behörde anzuzeigen. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist anzuzeigen, soweit sie durch eine Rechtsverordnung nach § 54 geregelt ist. Das gleiche gilt für Personen, die diese Tätigkeiten selbständig und berufsmäßig ausüben, sowie für Personen oder Personenvereinigun-

gen, die Arzneimittel für andere sammeln. In der Anzeige sind die Art der Tätigkeit und die Betriebsstätte anzugeben; werden Arzneimittel gesammelt, so ist das Nähere über die Art der Sammlung und über die Lagerstätte anzugeben. Ist nach Satz 1 eine klinische Prüfung anzuzeigen, so ist auch deren Leiter namentlich zu benennen.

(2) Ist die Herstellung von Arzneimitteln beabsichtigt, für die es einer Erlaubnis nach § 13 nicht bedarf, so sind die Arzneimittel mit ihrer Bezeichnung und Zusammensetzung anzugeben.

(3) Nachträgliche Änderungen sind ebenfalls anzuzeigen.

(4) Die Absätze 1 bis 3 gelten mit Ausnahme der Anzeigepflicht für die klinische Prüfung nicht für diejenigen, die eine Erlaubnis nach §§ 13 oder 72 haben, und für Apotheken nach dem Gesetz über das Apothekenwesen. Absatz 2 gilt nicht für tierärztliche Hausapotheken.

(5) Wer als pharmazeutischer Unternehmer ein Arzneimittel, das nach § 36 Abs. 1 von der Zulassung freigestellt und für den Verkehr außerhalb der Apotheken nicht freigegeben ist, in den Verkehr bringt, hat dies unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. In der Anzeige sind die verwendete Bezeichnung und die verwendeten nicht wirksamen Bestandteile anzugeben, soweit sie nicht in der Verordnung nach § 36 Abs. 1 festgelegt sind.

(6) Der pharmazeutische Unternehmer hat Untersuchungen, die dazu bestimmt sind, Erkenntnisse bei der Anwendung zugelassener Arzneimittel zu sammeln, den kassenärztlichen Bundesvereinigungen sowie der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen.

§ 68

II Mitteilungs- und Unterrichtspflichten

Translation
GERMAN DRUG LAW

§ 28

Authority to impose special conditions

- (1) The competent supreme federal authority may impose special conditions for registration. These conditions may also be imposed subsequently.
- (2) Conditions as defined in paragraph 1 may be imposed in order to ensure that
 - 1) the labelling of containers and outer wrappings complies with the regulations of § 10; the following information may be requested:
 - a) warnings, if required to prevent any direct or indirect hazard to human or animal health in applying the drug;
 - b) storage instructions for drug handling by specialists, if required for maintaining the required drug quality;
 - 2) the package insert complies with the regulations of § 11; the following information may be requested:
 - a) warnings mentioned under no. 1, paragraph a,
 - b) storage instructions for the user if necessary for maintaining the required drug quality.
 - 2a) the expert information corresponds to the regulations defined in § 11a; the following information may be requested:
 - a) warnings mentioned under no. 1 paragraph a,
 - b) special storage instructions if necessary to safeguard the required drug quality,
 - c) references to the impositions defined in paragraph 3,
 - 3) the indications according to §§ 10, 11 and 11a are in accordance with the documentation submitted for registration and that concepts and wording used are consistent and commonly understandable; further contra-indications, side-effects and interactions may be added; the competent federal authority may exert this right in general for drug safety purposes, transparency or rational working conditions; it may request that for drugs subject to prescription certain areas of application are omitted if by their mention the therapeutic purpose could be jeopardized,

- 4) the drug is marketed in pack sizes appropriate for the areas of application and the envisaged duration of application,
- 5) the drug is marketed in a container of a special shape, provided with a closure or another safety device so far as this is required to ensure the observation of dose instructions or to prevent any misuse by children.

(2a) Warnings according to paragraph 2 may also be requested in order to ensure that the drug is only prescribed by the specialist and applied only in clinics or specialized hospitals or in cooperation with such institutions, if this is necessary to prevent any direct or indirect hazard to human health in applying the drug, particularly if the application only appears safe in the presence of expert knowledge or special therapeutic equipment.

(3) Furthermore, the competent federal authority may request, by way of special imposition, the performance of further analytical, pharmacologic/toxicological or clinical trials and reporting of results if sufficient evidence exists that the drug may be of great therapeutic value and that its prompt release is, therefore, of particular public interest but further important data are required to ensure a comprehensive assessment of the drug. Sentence 1 also applies to residue documentation as defined in § 23, paragraph 1 no.2.

(3a) If required for drug safety purposes, the competent federal authority may furthermore request by way of imposition that after registration any information obtained through application of the drug be compiled, documented and evaluated and that reports be presented on the results of these studies within a certain period of time.

(3b) If impositions according to paragraphs 3 and 3a are made, the competent federal authority may define the nature and extent of the investigation or tests. The presentation of results must show the nature, extent and time of the investigation or tests performed.

(4) If registration is subject to a special condition, the time limit defined in § 27 paragraph 1 is suspended until expiry of a period granted to the applicant for comments. § 27 paragraph 2 is applicable correspondingly.

General prerequisites

- (1) Clinical drug investigation in man is only permitted if and as long as:
1. the risks entailed by the study for the person in whom it is to be performed are medically justifiable in view of the prospective scientific importance of the drug,
 2. the person in whom the trial is to be performed has given his/her consent after having been informed by the physician on the nature, importance and implications of the clinical trial,
 3. the person in whom the trial is to be performed is not detained in an institution by judicial or administrative order,
 4. the trial is conducted by a physician holding an experience of at least two years in clinical drug investigation,
 5. a pharmacologic/toxicological investigation has been performed in accordance with current scientific standards,
 6. the documentation concerning the pharmacologic / toxicological study has been filed with the competent federal authority,
 7. the chief clinical investigator has been informed by a scientific expert responsible for the pharmacological / toxicological study on the results of the pharmacologic / toxicological study and the risks to be expected from the clinical trial,
 - 7a a study protocol in accordance with the current scientific findings is available,
 8. in case a person is killed or the body or health of a person is damaged in the course of a clinical trial, an insurance is available according to paragraph 3 which also grants indemnity if no other party is liable for the damage.

(2) The consent as defined in paragraph 1 no. 2 is only effective if given by a person

1. with total legal capacity and capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making his/her decision accordingly and
2. having given his/her consent personally and in writing.

A consent given can be withdrawn at any time.

(3) The insurance mentioned in paragraph 1 no. 8 must be contracted in favour of the person being a subject of the clinical trial with an insurer admitted for business activity within the area of validity of this law. Its coverage must be proportionate to the risks associated with the clinical trial and must amount to a minimum of five hundred thousand Deutsche Mark in the event of death or permanent disablement. As long as the insurance pays, indemnity claims are invalid.

(4) Concerning clinical trials in minors, paragraphs 1 to 3 are applicable subject to the following condition:

1. The drug must be intended for the diagnosis or prevention of diseases in minors.
2. The application of the drug must be indicated for the diagnosis of diseases or protection from diseases in minors, according to the findings of medical science.
3. Clinical testing in adults must not be expected to produce sufficient results according to the findings of medical science.
4. The consent is given by the legal representative or guardian. It is effective only if the latter has been informed by a physician on the nature, importance and implications of the clinical trial. If the minor is capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making a decision accordingly, his written consent is also required.

Special prerequisites

§ 40 paragraphs 1 to 3 is applicable to a clinical trial in a person suffering from a disease for the treatment of which the drug under investigation is to be applied, on the following condition:

1. The clinical trial may only be performed if the application of the drug under investigation is indicated, according to the findings of medical science, to save the life of the sick person, restore his/her health or alleviate suffering.
2. The clinical trial may also be performed in a person with legal incapacity or limited legal capacity.
3. If a person with legal incapacity or limited legal capacity is capable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and to make a decision accordingly, the clinical trial requires the consent of this person as well as that of his/her legal representative or guardian.
4. If the sick person is incapable of understanding the nature, importance and implications of the clinical trial and of making a decision accordingly, the consent of his/her legal representative or guardian is sufficient.
5. The consent of the legal representative or guardian is effective only if the latter has been informed by a physician on the nature, importance and implications of the clinical trial. For the withdrawal of consent § 40 paragraph 2 sentence 2 is applicable. The consent of the legal representative or guardian is not required as long as an immediate treatment is necessary to save the life of the diseased person, to restore his/her health or to alleviate suffering, and a declaration of consent cannot be obtained.
6. The consent of the diseased person, the legal representative or guardian is also effective if it is given orally to the attending physician in the presence of a witness.
7. The informed consent of the diseased person may be omitted in particularly severe cases if the therapeutic success according to no.1 could be jeopardized by such information and no sign of opposition is discernable from the diseased person.

§ 42

Exceptions

§§ 40 and 41 are not applicable to drugs as defined in § 2 paragraph 2 nos. 1a, 3 and 4. § 40 paragraph 1 nos. 5 and 6 is not applicable to clinical trials with registered drugs or those exempt from registration.

General liability to notification

(1) Establishments and institutions dealing with the development, manufacture, clinical testing, residue testing, control, storage, conditioning, marketing of drugs or other commercial activities with drugs are liable to notify these activities prior to their beginning to the competent authority. The development of drugs must be notified if it is defined by a regulation of § 54. The same applies to self-employed persons and those who exert such activities professionally as well as persons or associations who collect drugs for others. The notification must include the nature of the activity and the business premises; if drugs are collected, details must be given on the nature of the collection and on storage facilities. If a clinical trial is subject to notification according to sentence 1, the name of the principal investigator has to be stated.

(2) In case of drug manufacture not subject to authorization according to § 13, the information required must include the designation and composition of the drug.

(3) Subsequent alterations must also be notified.

(4) With the exception of the liability to notification of a clinical trial, paragraphs 1 to 3 are not applicable to those persons holding a permission according to §§ 13 or 72 nor for pharmacists in terms of the law concerning the pharmaceutical practice. Paragraph 2 does not apply to the veterinary cabinet.

(5) Any pharmaceutical entrepreneur who is marketing a drug exempt from registration according to § 36 paragraph 1 and not released for commercialization outside the pharmacy, is liable to immediately notify this activity to the competent supreme federal authority. The notification must include the designation and the inactive components used so far as they are not defined by the regulations of § 36 paragraph 1.

(6) The pharmaceutical entrepreneur must inform the federal panel associations as well as the competent supreme federal authority of any investigations designed for collecting information on the application of registered drugs.

TEXTO 2

"Bekanntmachung von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln", Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 9 Dezember 1987" ⁽¹⁾.

Sobre B.P.C. (G.C.P.): "Principios para la realización de ensayos clínicos con medicamentos", Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud (equivalente a Ministerio de Sanidad), volumen 9, diciembre de 1987. Boletín Oficial del Gobierno, Bundesanzeiger 243/30 Dezember 1987 (versión en alemán y en inglés).

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Bekanntmachung
von Grundsätzen für die ordnungsgemäße
Durchführung der klinischen Prüfung von
Arzneimitteln

Vom 8. Dezember 1987

Nachstehend gebe ich die Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln bekannt. Sie enthalten eine Anleitung für die Planung und Durchführung von klinischen Prüfungen sowie für die Auswertung und Dokumentation ihrer Ergebnisse.

Mit der Bekanntmachung dieser Grundsätze wird das Ziel verfolgt

- bereits vorhandene Empfehlungen von Verbänden über die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln zu vereinheitlichen,
- den Schutz der Probanden und Patienten zu verbessern,
- die Qualität der Zulassungsunterlagen über die klinische Prüfung anzuheben,
- die gesetzliche Forderung nach einem dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Prüfplan zu konkretisieren (§ 40 Abs. 1 Nr. 7a Arzneimittelgesetz). →
- den an der Durchführung von klinischen Prüfungen Beteiligten wie auch den Überwachungsbehörden die Grundsätze als eine Richtschnur nach Art eines vorgefertigten Gutachtens für ihre Tätigkeit an die Hand zu geben.

Bonn, den 8. Dezember 1987
355 - 5148 - 10

Der Bundesminister
für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit
In Vertretung
Chory

**Grundsätze
für die ordnungsgemäße Durchführung
der klinischen Prüfung von Arzneimitteln**

1 Einleitung

- 1.1 Ziel dieser Grundsätze ist es, Regeln für die ordnungsgemäße Planung, Durchführung, Auswertung und Dokumentation klinischer Prüfungen von Arzneimitteln aufzustellen.
- 1.2 Klinische Prüfung im Sinne dieser Grundsätze ist die Anwendung eines Arzneimittels am Menschen zu dem Zweck, über den einzelnen Anwendungsfall hinaus Erkenntnisse über den therapeutischen oder diagnostischen Wert eines Arzneimittels, insbesondere über seine Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, zu gewinnen; dies gilt unabhängig davon, ob die Prüfung in einer Klinik oder in der Praxis eines niedergelassenen Arztes durchgeführt wird.
- 1.3 Vor Aufnahme der klinischen Prüfung sind die ethischen und rechtlichen Voraussetzungen zu prüfen. Maßstab für die Beurteilung sind die Bestimmungen über die klinische Prüfung nach §§ 40 und 41 des Arzneimittelgesetzes und die revidierte Deklaration von Helsinki (BArtz. vom 13. Juni 1987 S. 7109). Eine unabhängige und sachkundige Ethik-Kommission soll gehört werden.*)
- 1.4 Wer eine klinische Prüfung plant oder durchführt, muß sich bewußt sein, daß es zwischen der Fürsorgepflicht gegenüber dem einzelnen Patienten beziehungsweise Probanden und dem allgemeinen Verlangen nach therapeutischem Fortschritt abzuwägen gilt. Gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde müssen die Risiken für die teilnehmenden Personen ärztlich vertretbar sein.
- 1.5 Bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Ergebnisse der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, die in der Zahnmedizin, in der Homöopathie, Phytotherapie und anthroposophischen Therapie eingesetzt werden sollen, sind deren Besonderheiten zu berücksichtigen.
- 1.6 Abweichungen von diesen Grundsätzen sind zulässig, soweit sie auf Grund spezieller medizinischer Fragestellungen notwendig sind; sie sind zu begründen.
- 1.7 Die Vorschriften des § 41 der Strahlenschutzverordnung vom 13. Oktober 1978 (BGBl. I S. 2905; 1977 S. 184, 269) in der geltenden Fassung sowie die Bekanntmachung des Bundesministers für Arbeit und Sozialordnung über klinische Erprobung medizinisch-technischer Geräte vom 10. November 1986 (Bundesarbeitsblatt 12/1986 S. 113) bleiben unberührt.

2 Planung der klinischen Prüfung

- 2.1 Bei der Planung einer klinischen Prüfung müssen der Kenntnisstand über die zu behandelnde Krankheit (Ätiologie, Pathogenese, Spontanverlauf, Prognose und Therapiemöglichkeiten), die medizinische und biometrische Methodik sowie die bisherigen Erkenntnisse aus der Entwicklung dieses Arzneimittels insbesondere der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung berücksichtigt werden. Sämtliche verfügbaren Informationen (auch historisches und bibliographisches Material, ggf. auch aus dem Ausland) sollen dabei herangezogen werden. Es ist sicherzustellen, daß eine dem Prüfziel entsprechende ärztliche Beurteilung und biometrische Auswertung der erhobenen Daten möglich sind.
- 2.2 Biometrische Überlegungen sind so früh wie möglich anzustellen. Grundsätzlich sollen klinische Prüfungen, wenn dies angemessen, d. h. dem therapeutischen Ziel nach sinnvoll und in der Durchführung auch möglich ist, kontrolliert durchgeführt werden. Dies schließt eine gleichzeitig beobachtete Kontrollgruppe und eine randomisierte Zuteilung der Patienten beziehungsweise Probanden zu den Behandlungsgruppen ein. Davon muß abgewichen werden, wenn wissenschaftliche oder ethische Gründe dafür vorliegen. Es ist Vorsorge zu treffen, daß die Ergebnisse durch subjektive Einflüsse und Fehleinschätzungen nicht verfälscht werden.
- 2.3 Bei der Planung einer klinischen Prüfung ist zu berücksichtigen, ob diese in einer einzigen Prüfstelle oder multizentrisch durchgeführt werden soll.
- 2.4 Der Leiter der klinischen Prüfung, der verantwortliche Biometriker und die durchführenden Ärzte müssen für die Durchführung der klinischen Prüfung qualifiziert sein.

- 2.5 Vor Beginn der Prüfung ist ein Prüfplan aufzustellen. Er soll Angaben zu folgenden Punkten enthalten:

- 2.5.1 Zielsetzung und Begründung der Prüfung: Festlegung des Hauptzielkriteriums und Begründung seiner Eignung für die Erreichung des Prüfziels.
- 2.5.2 Charakterisierung des zu prüfenden Arzneimittels: die Zusammensetzung und die pharmazeutische Qualität müssen über eine eindeutige Identifizierung (Chargenbezeichnung) zurückverfolgt werden können.
- 2.5.3 Beschreibung des Prüfdesigns und gegebenenfalls Definition der Beobachtungseinheit.
- 2.5.4 Definition der Zielpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien.
- 2.5.5 Methodik der Personenauswahl.
- 2.5.6 Handhabung des Randomisierungsverfahrens und Beschreibung der Dekodierung bei Doppelblindstudien.
- 2.5.7 begründete Angaben über die Zahl der Patienten beziehungsweise Probanden unter Berücksichtigung der geschätzten Ausfallrate.
- 2.5.8 bei multizentrischen Prüfungen: Anzahl der Zentren und Anzahl der Personen pro Zentrum.
- 2.5.9 Behandlung (Art, Dosis, Dauer, Art der Anwendung des Arzneimittels, ambulante/stationäre Durchführung) in den einzelnen Gruppen.
- 2.5.10 zulässige und unzulässige Begleittherapien.
- 2.5.11 Auflistung aller Ziel- und Begleitvariablen.

*) Die Verpflichtung richtet sich nach den Berufsordnungen für Ärzte.

- 2.5.12 die verwendeten Meßverfahren und deren Validierung. Bei multizentrischen Prüfungen müssen die entscheidenden Meßmethoden standardisiert sein.
- 2.5.13 Ermittlung, Bewertung und Dokumentation unerwünschter Begleiterscheinungen.
- 2.5.14 ausführliche Beschreibung des Prüfungsablaufs einschließlich des Zeitplans für die Untersuchungstermine.
- 2.5.15 Überprüfung der Compliance.
- 2.5.16 vorgesehene Gesamtdauer der Prüfung.
- 2.5.17 biometrische Auswertungsmethoden mit Festlegung der Arbeitshypothesen und der Irrtumswahrscheinlichkeiten sowie Zeitpunkte und Umfang vorgesehener Zwischenauswertungen.
- 2.5.18 eventuell notwendige Vorsichtsmaßnahmen einschließlich Handlungsanweisungen, wie etwa Veränderungen der Dosierungen.
- 2.5.19 Kriterien für den Abbruch der klinischen Prüfung sowohl im Einzelfall als auch für die gesamte Prüfung.
- 2.5.20 Verfahren zur Kontrolle der Einhaltung des Prüfplans.
- 2.5.21 Anleitung zur Dokumentation der Befunde.
- 2.5.22 Quellenangaben der verwendeten Informationen, insbesondere der benutzten oder zu benutzenden historischen und bibliographischen Daten.
- 2.5.23 der Ort (die Orte) der Prüfung sowie die Art der Einrichtung, wo die Prüfung stattfindet.
- 2.5.24 Name, Qualifikation und Verantwortungsbereich des jeweiligen Arztes für die einzelnen Abschnitte der klinischen Prüfung.
Der Prüfplan muß vom Leiter der klinischen Prüfung unterzeichnet werden.
- 2.6 Zur Erfassung und Dokumentation der Befunde bei der einzelnen Person ist ein Prüfbogen zu verwenden, der alle Angaben enthalten muß, die zur fundierten Beantwortung der im Prüfplan formulierten Fragestellungen notwendig sind. Hierzu gehören mindestens Angaben
 - 2.6.1 zur Identifizierung unter Berücksichtigung des Datenschutzes,
 - 2.6.2 Alter, Größe und Gewicht, Geschlecht, wichtige prognostische Faktoren (z. B. Raucher, Diät, bisherige Krankheitsdauer),
 - 2.6.3 eine etwaige Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter,
 - 2.6.4 Erfüllung der Einschlusskriterien und Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien.

- 2.6.5 Diagnose und Begründung für die Anwendung des Arzneimittels, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Kriterien für die Diagnosestellung, Begleitdiagnosen sowie Zeitpunkt der Stellung der Begleitdiagnosen.
- 2.6.6 Einzeldosis, Tagesdosis, Dosierungsschema und Art der Anwendung des Arzneimittels.
- 2.6.7 Beginn und Ende (Datumsangaben) der Behandlung und des Beobachtungszeitraums.
- 2.6.8 alle Begleittherapien und relevante Vortherapien.
- 2.6.9 Ergebnisse der Messung der Ziel- und Begleitvariablen mit Angabe der Meßzeitpunkte.
- 2.6.10 unerwünschte Begleiterscheinungen (Art, Zeitpunkt des Auftretens, Dauer, Intensität, Maßnahmen/Folgen, Zusammenhang).
- 2.6.11 zur Compliance.
- 2.6.12 Gründe für einen Therapieabbruch.
- 2.6.13 Gesamtbeurteilung (Wirksamkeit und Verträglichkeit).
- 2.6.14 Name und Adresse des prüfenden Arztes.
Ein Muster des Prüfbogens ist Bestandteil des Prüfplans.
- 3 Durchführung der Prüfung
 - 3.1 Die Auswahl der für die Prüfung in Betracht kommenden Personen muß sich an den Kriterien des Prüfplans ausrichten. Bei Prüfungen, die besondere Anforderungen an die Repräsentativität der Patientenauswahl stellen, sollen von allen Personen, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Prüfplans genügen, Basisdaten erhoben werden.
 - 3.2 Eine klinische Prüfung darf während einer Schwangerschaft oder während einer Stillzeit nur durchgeführt werden, wenn:
 - 3.2.1 das Arzneimittel dazu bestimmt ist, bei schwangeren oder stillenden Frauen oder bei ungeborenen Kindern Krankheiten zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern.
 - 3.2.2 die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um bei der schwangeren oder stillenden Frau oder bei einem ungeborenen Kind Krankheiten oder deren Verlauf zu erkennen, Krankheiten zu heilen oder zu lindern oder die schwangere oder stillende Frau oder das ungeborene Kind vor Krankheiten zu schützen.
 - 3.2.3 nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft die Durchführung der klinischen Prüfung für das ungeborene Kind keine unvermeidbaren Risiken erwarten läßt und
 - 3.2.4 die klinische Prüfung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft nur dann ausreichende Prüfergebnisse erwarten läßt, wenn sie an schwangeren oder stillenden Frauen durchgeführt wird.
 - 3.3 Vor Aufnahme in die Prüfung müssen die Patienten beziehungsweise Probanden in die Teilnahme an der Prüfung eingewilligt haben, nachdem sie über deren Wesen, Bedeutung und Tragweite in verständlicher Form aufgeklärt worden sind. Die Aufklärung muß mindestens folgende Punkte betreffen:
 - 3.3.1 Zielsetzung und Ablauf der Prüfung.
 - 3.3.2 Art der Behandlung und der Zuordnung der Patienten zu den einzelnen Behandlungsgruppen (z. B. Randomisierung).
 - 3.3.4 mögliche Belastungen und Risiken bei einer Schwangerschaft auch für das ungeborene Kind.
 - 3.3.5 zu erwartende Wirkungen.
 - 3.3.6 andere therapeutische Möglichkeiten.
 - 3.3.7 Angebot einer weitergehenden Unterrichtung.
 - 3.3.8 Hinweis auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung jederzeit zurückziehen zu können.
Der Inhalt der Aufklärung ist dem Prüfplan beizufügen.
 - 3.4 Der Prüfplan muß grundsätzlich eingehalten werden. Ergeben sich zwingende Gründe für eine Änderung des Prüfplans und ist der Abbruch der Prüfung deshalb nicht notwendig, so ist der Prüfplan unter Angabe der Gründe zu ergänzen. Jede Änderung des Prüfplans ist vom Leiter der klinischen Prüfung zu unterzeichnen.
 - 3.5 Eine Verlaufskontrolle der klinischen Prüfung ist durch den Leiter der klinischen Prüfung sicherzustellen. Hierzu dienen Kontrollen der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln auf der Grundlage des Prüfplans sowie eine Überprüfung der ordnungsgemäßen kontinuierlichen Ausfüllens der Prüfbögen.

- 3.6 Der Leiter der klinischen Prüfung hat sich fortlaufend über das in der Prüfung befindliche Arzneimittel, insbesondere über auftretende Risiken, gegebenenfalls weltweit zu informieren, um fortlaufend die ärztliche Vertretbarkeit der klinischen Prüfung beurteilen zu können.
- 3.7 Dem Leiter der klinischen Prüfung sind unverzüglich alle Umstände mitzuteilen, die eine rasche Entscheidung über den Abbruch oder die Unterbrechung der klinischen Prüfung erforderlich machen könnten. Hierunter sind insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen zu verstehen. Schwerwiegende Nebenwirkungen im Sinne des Satzes 2 sind solche Wirkungen, bei denen Gewißheit oder der begründete Verdacht besteht, daß durch sie das Leben bedroht oder die Gesundheit schwer oder dauernd geschädigt wird. Dies trifft insbesondere für Nebenwirkungen zu, bei denen die Möglichkeit besteht, daß sie den Tod zur Folge haben, lebensbedrohlich sind, eine maligne Erkrankung verursachen, angeborene Mißbildungen hervorrufen, bleibende Schäden verursachen oder einer ärztlichen Behandlung, vorwiegend stationärer Art, bedürfen.
Ferner ist das Auftreten unerwartet starker erwünschter Wirkung bei Gabe der in Prüfung befindlichen Dosis zu melden.
- 3.8 Nach Abschluß der Prüfung sind mit den Prüfungsunterlagen auch die nicht verbrauchten Prüfpräparate und gegebenenfalls die Dekodierungsumschläge an den Leiter der klinischen Prüfung zurückzugeben.
- 4 Auswertung und Darstellung der Ergebnisse
 - 4.1 Nach Abschluß der Prüfung ist ein Bericht zu erstellen, der eine biometrische Auswertung und eine Bewertung der Ergebnisse aus medizinischer Sicht enthält. Dies gilt auch für eine Prüfung, die vorzeitig beendet wurde.
 - 4.2 Die biometrische Stellungnahme muß mindestens beinhalten:
 - 4.2.1 eine statistische Auswertung anhand der im Prüfplan festgelegten Zielvariablen.
 - 4.2.2 eine Dokumentation und Bewertung der bei der Durchführung der Prüfung aufgetretenen Abweichungen vom Prüfplan; dabei ist jeder Ausschluß einer in die Prüfung aufgenommenen Person von der Auswertung zu begründen und kasuistisch zu beschreiben.
 - 4.2.3 Angaben zu allen verwendeten statistischen Verfahren, so daß ihre Anwendung nachvollzogen werden kann.
 - 4.2.4 eine adäquate Darstellung der Zentrumsinflüsse bei multizentrischen Prüfungen.
 - 4.2.5 eine Beurteilung der Aussagefähigkeit der Prüfung aus biometrischer Sicht.
 - 4.3 Die medizinische Stellungnahme muß – unter Berücksichtigung der biometrischen Aspekte – beinhalten:
 - 4.3.1 eine kritische Bewertung, in welcher Weise und in welchem Ausmaß die Zielvariablen, die zum Beleg der Wirksamkeit geprüft wurden, mit dem zu behandelnden Zustand im Zusammenhang stehen.
 - 4.3.2 eine Bewertung der aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen und eine Beurteilung ihres Zusammenhangs mit der Gabe des Arzneimittels.
 - 4.3.3 eine Nutzen-Risiko-Abwägung der günstigen Wirkungen gegen die aufgetretenen unerwünschten Begleiterscheinungen.
 - 4.3.4 einen Vergleich von Wirksamkeit und Verträglichkeit des angewandten Arzneimittels mit den untersuchten therapeutischen Alternativen.
- 5 Dokumentation
 - 5.1 Alle bei der klinischen Prüfung anfallenden Unterlagen sind zu dokumentieren und mindestens zehn Jahre nach Abschluß der Prüfung aufzubewahren.
 - 5.2 Die Aufzeichnungen können auch als Wiedergabe auf einem Bildträger oder auf anderen Datenträgern aufbewahrt werden. Bei der Aufbewahrung der Aufzeichnungen auf Datenträgern muß insbesondere sichergestellt sein, daß die Daten während der Dauer der Aufbewahrungsfrist verfügbar sind und innerhalb einer angemessenen Frist lesbar gemacht werden können.

Principles for the Proper Conduct of Clinical Drug Trials (GCP)

(from: Bundesanzeiger 243 (1987), p. 16617)

1 Introduction

- 1.1 These principles intend to draw up rules for the proper planning, conduct, analysis and documentation of clinical drug trials.
- 1.2 A clinical trial according to these principles is the application of a drug on men aiming to obtain knowledge about the therapeutic or diagnostic importance of a drug in addition to the individual case, particularly about its efficacy and safety; this does not depend on whether the trial is carried out in in-patients or out-patients.
- 1.3 Before starting a clinical trial the ethical and legal conditions must be checked. The criteria are the regulations of the clinical trial under §§ 40 and 41 of the drug law and the revised declaration of Helsinki (BAnz. of 13 June 1987, Page 7109). An independent and informed ethic's-committee will be heard.*
- 1.4 The person who plans or carries out a clinical trial must be aware that he has to weigh up between the obligation to provide for the welfare of each patient or healthy volunteer and the general demand for therapeutical advances. With the anticipated significance of the drug for medical science the risks which are involved for the person with whom the trial is to be carried out are medically justifiable.
- 1.5 At the planning, conduct and analyses of the clinical trials' results of drugs which are used in dentistry, in homoeopathy, phytotherapy and anthroposophic therapy, their peculiarities must be taken into account.
- 1.6 Deviations from these principles are permitted only if it is necessary on the basis of a special medical questioning; the reasons for that must be given.
- 1.7 The rules of § 41 of the radiation protection decree from October 13, 1976 (BGBl: I page 2905; 1977, page 184, 269) remain unaffected in the valid version as will the publication of the Federal Minister of Work and Social Affairs about the clinical testing of the medical technical equipment from November 10, 1986 (Bundesarbeitsblatt 12/1986, page 113).

2 Planning of the clinical trial

- 2.1 At the planning of a clinical trial the knowledge about the disease which is to be treated (etiology, pathogenesis, spontaneous development, prognosis and the possibility of therapy), the medical and biometrical methodology and the up to date knowledge of the development of this drug especially of the pharmacological-toxicological test

must be considered. All available information (historical and bibliographical material, too, from foreign countries if applicable) has to be included. It should be guaranteed that adequate medical evaluation according to the trial's goal as well as biometrical analyses of the collected data is possible.

- 2.2 Biometrical reflections must be considered at the earliest possible. Clinical trials always are to be carried out in a controlled design when it is reasonable, e.g. useful according to the therapeutical goal, and possible in performance. This includes a simultaneously observed control group and a randomised allocation of the patients or volunteers to the treatment groups. This rule must be diverged from, if scientific or ethical reasons apply. Precautions must be taken to prevent that the results are falsified by subjective influences or false estimation.
- 2.3 At the planning of a clinical trial it has to be considered whether this trial is to be carried out single- or multicentred.
- 2.4 The person directing the clinical trial, the responsible biometricist and the relevant medical practitioners must be qualified to conduct the clinical trial.
- 2.5 Before starting the trial a protocol must be available. It has to include details about the following items:
 - 2.5.1 Objective and reason of the trial; definition of the main target criterion and reason of its suitability to reach the trial aim.
 - 2.5.2 characterisation of the study drug; formulation and pharmaceutical quality must be traceable by a definite identification (batch name).
 - 2.5.3 description of the study design and, if necessary, definition of the assessment period.
 - 2.5.4 definition of the target population by in- and exclusion criteria
 - 2.5.5 methods of patient selection.
 - 2.5.6 application of the randomisation procedure and description of the decoding of double-blind-studies.
 - 2.5.7 well-founded indications about the number of patients resp. volunteers with regard to the expected drop-out rate.
 - 2.5.8 for multicentre trials: number of centres and number of persons per centre
 - 2.5.9 treatment (method, dose, duration, method of administration of the drug, out-patient/in-patient conduct) in the groups.
 - 2.5.10 permitted and prohibited concurrent therapies.
 - 2.5.11 list of all target- and concurrent variables.
 - 2.5.12 the used measuring procedures and their validation. For multicentre trials standardised methods have to be employed.
 - 2.5.13 detection, evaluation and documentation of adverse drug reactions.

* The obligation fits in with the medical practitioners' profession rules.

- 2.5.14 full details of the trial course including assessment schedule.
- 2.5.15 compliance testing
- 2.5.16 planned total duration of the trial.
- 2.5.17 biometric methods of analyses including determination of the working hypothesis and probability of error, as well as intervals and size of planned interim analyses.
- 2.5.18 possibly necessary precautions including instructions such as dosage variations.
- 2.5.19 criteria for termination of the clinical trial, either for the individual or for the total trial.
- 2.5.20 methods for protocol adherence testing.
- 2.5.21 instructions for documentation.
- 2.5.22 references of the used information, particularly historical or bibliographical data which were used or will be used.
- 2.5.23 the place (places) of the trial and type of institution where the trial will be performed.
- 2.5.24 name, qualification and position of the respective practitioner for different phases of the clinical trial. The protocol has to be signed by the director of the clinical trial.
- 2.6 For registration and documentation of the individuals' test results a data record form must be used, which has to include all details being necessary for answering the questions which are defined in the protocol. Minimally necessary details are:
 - 2.6.1 for identification in consideration of the computerised-data-protection law
 - 2.6.2 age, height and weight, sex, important prognostic determinants (e.g. smoker, special diet, duration of current illness).
 - 2.6.3 for women of childbearing potential information on any pregnancy
 - 2.6.4 adherence to in- and exclusion criteria.
 - 2.6.5 diagnosis and reason for drug prescription, time point of first diagnosis; secondary diagnosis and time point of secondary diagnosis.
 - 2.6.6 single dose, daily dose, dosage schedule and application details
 - 2.6.7 start and end date of therapy and observation period,
 - 2.6.8 all concurrent therapy and on relevant previous treatments.
 - 2.6.9 measurement results of target and secondary variables detailing time points.
 - 2.6.10 unwanted concurrent reactions (type, appearance time, duration, intensity, treatments/sequelae, causal connection),
 - 2.6.11 on the compliance
 - 2.6.12 reasons for early withdrawal.
 - 2.6.13 case summary (efficacy and tolerance),
 - 2.6.14 name and address of the investigator.A blank Case Record Form is part of the protocol.
- 3 Study conduct
 - 3.1 The selection of the patients considered for participation must be orientated to the criteria of the protocol. For trials with special demands on the representativity of the patient selection should ascertain basic data of all persons who satisfy the selection criteria of the protocol.
 - 3.2 A clinical trial in pregnancy or lactation is allowed only if:
 - 3.2.1 the drug is intended to prevent, to find, to cure or to alleviate illness in pregnant or nursing women or the unborn child.
 - 3.2.2 the use of the drug is indicated pursuant to the knowledge of medical science, to recognize the illness or its cause at the pregnant or nursing woman or at an unborn child, to cure an illness or to alleviate or to prevent the pregnant or nursing woman or the unborn child from illness,
 - 3.2.3 pursuant to the knowledge of medical science, no unjustifiable risks will be expected for the unborn child by the performance of the clinical trial and
 - 3.2.4 pursuant to the knowledge of medical science, sufficient results will be expected at the clinical trial only when carried out with pregnant or nursing women.
 - 3.3 Before admission to the trial the patients or volunteers have to consent to the participation in the trial, after they were intelligibly informed about its nature, importance and significance. The information has to cover the following items at least:
 - 3.3.1 aim and course of the trial
 - 3.3.2 treatment method and assignment of the patients to therapeutic groups (e.g. randomisation).
 - 3.3.3 possible discomforts and risks, at pregnancy also for the unborn child,
 - 3.3.4 the expected effects
 - 3.3.5 other therapeutic possibilities.
 - 3.3.6 the offer to get further information
 - 3.3.7 notice to the right to withdraw consent at any time.The contents of the information has to be added to the protocol.
 - 3.4 The protocol always has to be adhered to. If compelling reasons for a protocol change arise which do not necessitate termination of the trial, the protocol has to be supplemented detailing the reasons. The leader of the clinical trial has to sign each change of the protocol.
 - 3.5 The leader of the clinical trial has to guarantee a follow-up of the clinical trial. Checks for correct performance of clinical drug trials according to protocol may help here, as does the control of correct and continuous filling of the Case Record Forms.
 - 3.6 The leader of the clinical trial always has to keep himself informed about the drug being tested, especially about arising risks, even world-wide, to be always able to judge the medical justification of the clinical trial.
 - 3.7 The leader of the clinical trial must immediately be informed about all circumstances which may necessitate a rapid decision about the termination or the interruption of the clinical trial. This especially includes all serious side effects. Serious side effects according to clause 2 are those on which certainty or proven suspicion exist that they are life threatening or damaging the health seriously or permanent. Especially that's the case to side effects which possibly will be followed by death, are life threatening, cause a malignant illness, cause irreversible damages or necessitate medical treatment, in particular hospitalisation.

- Furthermore, the incidence of unexpectedly strong efficacy by administration of the dose which is tested must be notified.
- 3.8 After the end of the trials all unused study drug supplies must be returned to the leader of the clinical trial together with the study documentation, and, if applicable, the decoding envelopes.
- 4 Analysis and presentation of the results
- 4.1 After termination of the trial a report has to be written including a biometrical analysis and a medical valuation of the results.
- 4.2 The biometrical statement has to contain at least:
- 4.2.1 a statistical analysis by means of the target variables as laid down in the protocol
- 4.2.2 a documentation and valuation of the deviations from the protocol which occurred during the study period; any exclusion of a patient who entered the trial has to be proven and described casuistically,
- 4.2.3 details of all statistical methods employed, to enable their copying,
- 4.2.4 an adequate presentation of the centre influences at multicentered studies,
- 4.2.5 a judgement about the biometric power of the trial.
- 4.3 Under consideration of biometric aspects the medical report has to contain:
- 4.3.1 a critical statement about in what kind and to what extent the target variables testing efficacy are connected with the state to be treated,
- 4.3.2 a statement about the occurred unexpected concurrent effects and a judgement about their relation to the administration of the drug,
- 4.3.3 a benefit-risk analysis of the favourable effects as compared to the observed unexpected concurrent effects,
- 4.3.4 a comparison of efficacy and tolerance of the study drug with the analysed therapeutic alternatives.
- 5 Documentation
- 5.1 All information received during the clinical trial must be documented and safed at least ten years after the end of the study.
- 5.2 The documents may also be safed as reproduction on a photo carrier or another data carrier. If the notes are safed on a data carrier it has to be particularly guaranteed that the data are available during the saving period and that they can be made legible within an appropriate period.

Communicated by Dr. A. Sander, c/o Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V., Karlstr. 21, D-6000 Frankfurt/Main 1 (Fed. Rep. of Germany)

TEXTO 3

"Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien", Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit, Vom 14. Dezember 1989" ⁽²⁾.

Reglamento administrativo general de aplicación a las directrices sobre evaluación de medicamentos, Ministerio Federal de la juventud, familia, mujeres y salud, volumen 14, diciembre de 1989

Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur Anwendung der Arzneimittelprüfrichtlinien

Vom 14. Dezember 1989

Nach § 26 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes vom 24. August 1976 (BGBl. I S. 2443, 2448), der zuletzt gemäß Artikel 1 der Dritten Zuständigkeitsanpassungs-Verordnung vom 26. November 1986 (BGBl. I S. 2089) geändert worden ist, wird nach Anhörung von Sachverständigen im Einvernehmen mit dem Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit folgende allgemeine Verwaltungsvorschrift erlassen:

§ 1

Das Bundesgesundheitsamt hat bei der Zulassung von Arzneimitteln an die analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfungen Anforderungen zu stellen, die in der Anlage zu dieser Verwaltungsvorschrift als Arzneimittelprüfrichtlinien geregelt sind.

§ 2

Die allgemeine Verwaltungsvorschrift tritt am 1. Januar 1990 in Kraft.

Der Bundesrat hat zugestimmt.

Bonn, den 14. Dezember 1989

Der Bundesminister für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit

Ursula Lehn

Anlage

Arzneimittelprüfrichtlinien

Inhaltsübersicht

1. Abschnitt

Allgemeine Vorschriften

- A. Zweck der allgemeinen Verwaltungsvorschrift
- B. Anwendungsbereich
- C. Allgemeine Anforderungen

2. Abschnitt

Prüfung auf Qualität

- A. Bezeichnung der Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge
- B. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Inprozeßkontrollen
- C. Kontrolle der Ausgangsstoffe
 - 1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind
 - 2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind
 - 3. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind
 - 4. Besondere Qualitätsmerkmale
 - 5. Ungewöhnliche Verunreinigungen
 - 6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen
 - 7. Referenzsubstanzen
 - 8. Behältnisse und Behältnismaterial
- D. Kontrollmethoden für die Halbfertigware
- E. Kontrollmethoden für das Fertigprodukt
 - 1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen
 - 2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile
 - 3. Prüfung auf sonstige Bestandteile
 - 4. Biologische Sicherheitsprüfung
 - 5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen
- F. Haltbarkeitsversuche
- G. Andere Qualitätsunterlagen

3. Abschnitt

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

- A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen
- B. Toxikologische Unterlagen
 - 1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)
 - 2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subchronische und chronische Toxizität)
 - 3. Embryonale/fetale Toxizität, Fertilität (Reproduktionstoxizität)
 - 4. Mutagenes Potential
 - 5. Tumorerzeugendes Potential
 - 6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Verträglichkeit
 - 7. Biotechnologisch hergestellte Produkte
- C. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterlagen
 - 1. Pharmakodynamik
 - 2. Pharmakokinetik

4. Abschnitt

Klinische Prüfung

- A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen
- B. Spezielle Anforderungen an die Unterlagen
 - 1. Klinisch-pharmakologische Angaben
 - 1. Pharmakodynamik
 - 2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit
 - 3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nach mehrfacher Gabe
 - 4. Wechselwirkungen
 - II. Klinisch-therapeutische Angaben
 - 1. Angaben zu den einzelnen Studien
 - 2. Zusammenfassende Angaben

5. Abschnitt

Abweichende Anforderungen an die Unterlagen

- 1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff
- 2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen
- 3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen
- 4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Volksheilmittel
- 5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel
- 6. Anforderungen an die Unterlagen für sonstige Bestandteile

Erster Abschnitt Allgemeine Vorschriften

A. Zweck der allgemeinen Verwaltungsvorschrift

Die Arzneimittelprüfrichtlinien bilden die Maßstäbe, die an die nach dem Arzneimittelgesetz anzureichenden Unterlagen zur Beurteilung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit anzulegen sind. Diese Arzneimittelprüfrichtlinien sind Entscheidungsgrundlage für die Zulassungsbehörde.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien konkretisieren den jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse innerhalb der jeweiligen Therapierichtungen. Der jeweils gesicherte Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gibt die vorherrschende Auffassung der Experten der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaft und Praxis als Ausdruck der gegenwärtigen Sicht der Fachwelt wieder.

Soweit die Arzneimittelprüfrichtlinien die Durchführung von Tierversuchen vorsehen, sind diese genehmigungsfrei im Sinne des § 8 Abs. 7 Nr. 1 Buchst. b des Tierschutzgesetzes.

Die Arzneimittelprüfrichtlinien sind so gestaltet, daß die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel angemessen berücksichtigt werden können.

B. Anwendungsbereich

Die Arzneimittelprüfrichtlinien finden Anwendung auf Arzneimittel, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind. Davon ausgenommen sind Sera, Impfstoffe und Testallergene und radioaktive Stoffe mit einer physikalischen Halbwertszeit von weniger als zwei Stunden sowie homöopathische Arzneimittel, soweit sie nach § 38 des Arzneimittelgesetzes der Registrierungspflicht unterliegen. Die Vorschriften der §§ 41 und 42 der Strahlenschutzverordnung vom 13. Oktober 1976 in der Fassung der Bekanntmachung vom 30. Juni 1989 (BGBl. I S. 1321, 1926) bleiben unberührt.

Auf Gegenstände im Sinne des § 2 Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes finden die Bestimmungen dieser Richtlinien Anwendung, soweit diese Gegenstände der Zulassungspflicht unterliegen.

C. Allgemeine Anforderungen

Art und Umfang der Prüfungen, die als Voraussetzungen für die Zulassung von der Zulassungsbehörde verlangt werden, sind auf das unerläßliche Maß zu beschränken; dabei sind die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel zu berücksichtigen. Pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen dürfen nur dann gefordert werden, wenn und soweit kein ausreichendes Erkenntnismaterial nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes vorliegt.

Es dürfen keine Versuche gefordert werden, die gegen gesetzliche Vorschriften über die klinische Prüfung verstoßen würden. Ergänzend sind in der revidierten Deklaration von Helsinki (BAnz. 1987 S. 7109) niedergelegten ethischen Grundsätze für die Durchführung von klinischen Prüfungen am Menschen zu berücksichtigen.

Tierversuche, die gegen Vorschriften des Tierschutzgesetzes verstoßen wurden, dürfen nicht gefordert werden.

Prüfverfahren, die nach diesen Richtlinien gefordert und bei denen Versuchstiere eingesetzt werden, sind durch Verfahren zu ersetzen, die keinen, einen geringeren oder einen schonenderen Einsatz von Versuchstieren erfordern, soweit dies nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Versuchszweck vertretbar und mit Rechtsakten von Organen der Europäischen Gemeinschaften vereinbar ist.

Soweit Zulassungsunterlagen nach § 22 Abs. 1 oder 2 des Arzneimittelgesetzes vorgelegt werden, muß eine Übersicht vorliegen, die alle bei der Entwicklung des Arzneimittels durchgeführten Untersuchungen und deren Ergebnisse enthält. Die für die Beurteilung des Arzneimittels relevanten Unterlagen einschließlich solcher, die erst während des Verfahrens fertiggestellt worden sind, sind beizufügen. Methodik und Bewertung der Untersuchungen und Verfahren müssen dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Die angewandten Methoden und Verfahren müssen grundsätzlich validiert sein; sofern sie nicht validiert sind, muß dies begründet sein. Anerkannte Richtlinien für die Durchführung der Versuche und Verfahren zum Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit müssen berücksichtigt sein. Dies gilt auch für Empfehlungen des Rates der Europäischen Gemeinschaften, auf die nicht ausdrücklich Bezug genommen wird.

Es können zusätzliche Unterlagen über Untersuchungen gefordert werden, wenn die vorgelegten Unterlagen wegen der Besonderheiten des Arzneimittels für seine Beurteilung nicht ausreichen. Das Verlangen, zusätzliche Unterlagen vorzulegen, ist zu begründen.

Zweiter Abschnitt Prüfung auf Qualität

A. Bezeichnung der Bestandteile des Arzneimittels nach Art und Menge

An die Angaben, die gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

1. Folgende Bestandteile sind anzugeben:

- die wirksamen Bestandteile;
- die sonstigen Bestandteile, die
 - bei der Herstellung hinzugefügt werden, einschließlich solcher mit färbenden, konservierenden, stabilisierenden, verdickenden, emulgierenden, das Zusammenkleben verhindernden, geschmacks- und geruchsverbessernden sowie strukturgebenden Eigenschaften;
 - die Darreichungsform des Arzneimittels bestimmen und mit eingenommen oder mit verabreicht werden, insbesondere solche in Trägern therapeutischer Systeme und Hüllen von Kapseln.

2. Zur Bezeichnung der Art der Bestandteile des Arzneimittels sind zu fordern:

- die in der Bezeichnungsverordnung vom 15. September 1980 (BGBl. I S. 1736) in der geltenden Fassung aufgeführten Bezeichnungen;
- soweit Bezeichnungen in der Bezeichnungsverordnung nicht enthalten sind, die gebräuchlichen Bezeichnungen der Stoffe, die in den betreffenden Monographien des Arzneibuches aufgeführt sind; sind solche nicht vorhanden, so sind die gebräuchlichen Bezeichnungen des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften unter Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch anzugeben;
- in den übrigen Fällen ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene internationale Bezeichnung anzugeben, die durch eine weitere internationale Bezeichnung ergänzt werden kann, oder, falls eine solche nicht besteht, ist die genaue wissenschaftliche Bezeichnung (IUPAC, IUB) anzugeben; Bestandteile ohne internationale Bezeichnung oder ohne genaue wissenschaftliche Bezeichnung werden durch Angabe von Ursprung und Entstehungsart bezeichnet, wobei gegebenenfalls nähere zweckdienliche Angaben zu verlangen sind;
- bei Arzneimitteln, die radioaktive Stoffe enthalten oder die selbst radioaktive Arzneimittel im Sinne des § 7 des Arzneimittelgesetzes sind, sind die Bezeichnung des Radionuklids oder der Radionuklide mit Ordnungs- und Massenzahl anzugeben;
- bei Farbstoffen die Bezeichnung und die EWG-Nummer, die in der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 23. August 1982 (BGBl. I S. 1237) in der geltenden Fassung aufgeführt sind.

3. Die Menge und gegebenenfalls Mengenbereiche aller Bestandteile müssen je nach Darreichungsform in Masse- oder Volumeneinheiten angegeben sein, wobei die Bezeichnungen der Maßeinheit nach den Bestimmungen des Arzneibuches und im übrigen nach dem Gesetz über Einheiten im Meßwesen vom 21. Februar 1983 (BGBl. I S. 401) mit den dazugehörigen Ausführungsverordnungen in der geltenden Fassung zu fordern sind. Im übrigen ist die Angabe von Maßeinheiten mit ihrer internationalen Bezeichnung zu verlangen. Als Bezugsgröße muß bei einzeldosierten Darreichungsformen (Tabletten, Zäpfchen etc.) jeweils ein Stück, bei anderen Darreichungsformen jeweils die der Einzeldosis entsprechende oder angemessene Masse- oder Volumeneinheit bzw. die Packungsgröße angegeben sein. Die Masse- bzw. Volumeneinheit der Einzeldosis muß mit der für die Inhaltsangabe der Packung gewählten Einheit übereinstimmen.

Bei homöopathischen Arzneimitteln, deren Bezeichnung mit der des wirksamen Bestandteils identisch ist, kann die Mengenangabe entfallen, wenn Art und Menge des Bestandteils durch das Homöopathische Arzneibuch bestimmbar sind.

Die Angaben müssen ergänzt sein bei:

- injizierbaren und infundierbaren Präparaten durch die Menge jedes im Behältnis enthaltenen wirksamen Bestandteils, und zwar gegebenenfalls unter Berücksichtigung des als Einzeldosis entnehmbaren Volumens, ansonsten bezogen auf 1 ml oder 1 l des Fertigarzneimittels;
- Arzneimitteln, die in Tropfen verabreicht werden, zusätzlich durch die Menge der einzelnen wirksamen Bestandteile, die in der der empfohlenen Dosis entsprechenden Anzahl von Tropfen enthalten ist;

- c) Sirupen, Emulsionen, Granulaten und anderen in bestimmten Einheiten zu verabreichenden Arzneimitteln zusätzlich durch die Menge jedes wirksamen Bestandteils je empfohlener Dosierungseinheit.

Für wirksame Bestandteile müssen deren Menge und — wenn dies erforderlich ist — die Menge des oder der wirksamen Anteile am Bestandteil angegeben sein. z. B. muß für Chloramphenicolpalmitat zusätzlich die entsprechende Menge des Chloramphenicols aufgeführt sein, obwohl hinsichtlich der Qualität Chloramphenicolpalmitat zu beurteilen ist.

Sind biologische Einheiten oder andere Angaben zur Wertigkeit wissenschaftlich gebräuchlich, so sind diese zu fordern. Soweit bei biologischen Einheiten keine gebräuchlichen Bezeichnungen verwendet werden können, müssen die Einheiten so angegeben sein, daß der Umfang der Wirkung des Stoffes klar ersichtlich wird, beispielsweise durch Hinweis auf den biologischen Effekt, auf dem die Dosierungsanleitung beruht.

Soweit bei Dentalpräparaten und bei zulassungspflichtigen Implantaten, insbesondere zum Ersatz von Körperteilen zum Erreichen gleichbleibender physikalischer und chemischer Eigenschaften, Mengenbereiche erforderlich sind, müssen diese angegeben und begründet sein.

Die chemische Zusammensetzung von Heilwässern muß in mg/kg bzw. mg/1000 ml Heilwasser angegeben sein, und zwar getrennt nach Kationen, Anionen, undissoziierten und gasförmigen Bestandteilen. Grundlage hierfür ist eine mit der Flaschenfüllung durchgeführte Heilwasseranalyse, die nicht älter als ein Jahr sein darf.

Für Radionuklide müssen chemische Verbindungen des Radionuklids sowie die Aktivität des Arzneimittels in Becquerel, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden ist, angegeben sein. Treten als Zerfallsprodukte weitere Radionuklide auf, sind auch diese entsprechend ihrer Aktivität anzugeben.

4. Art und Menge von Bestandteilen mit geschmacks- und geruchsverbessernden Eigenschaften können auch wie folgt angegeben sein:

- a) der Name und die Anschrift des Herstellers solcher Bestandteile,
- b) die Bezeichnung eines solchen Bestandteils oder der Mischung,
- c) die qualitative Zusammensetzung der Mischung und
- d) die vom Hersteller festgelegte Code-Nummer.

Dies gilt jedoch nur, wenn der Hersteller solcher Bestandteile der zuständigen Bundesoberbehörde unter Bezug auf die Code-Nummer die quantitative Zusammensetzung des Bestandteils oder der Mischung mitgeteilt hat.

5. Folgende Angaben und Ergebnisse der pharmazeutischen Entwicklung sind zu fordern:

- a) Die Zusammensetzung der für die klinische Prüfung verwendeten Chargen ist anzugeben, Begründungen für die Gleichwertigkeit der in der klinischen Prüfung verwendeten Chargen mit der in der Zulassungsdokumentation angegebenen Formulierung und spezifizierten Qualität müssen vorgelegt werden.
- b) Bei bisher nicht bekannten Darreichungsformen oder Verwendung neuer sonstiger Bestandteile müssen Angaben über die Wahl der Zusammensetzung der Bestandteile und der Behältnisse gemacht werden, die durch Ergebnisse aus der pharmazeutischen Entwicklung zu begründen sind.
- c) Bei Antioxidantien, Konservierungsmitteln und anderen Stabilisatoren ist die Notwendigkeit ihres Einsatzes zu begründen und ihre Wirksamkeit anhand von Untersuchungen zu belegen.
- d) Produktions- oder Stabilitätszusätze sowie deren Berechtigung müssen dargelegt und begründet werden.
- e) Ergebnisse der in vitro-Untersuchung der verschiedenen Bestandteile sind für jede oral anzuwendende zelektrolytische Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende zelektrolytische Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung der wirksamen Bestandteile zu fordern. Die Untersuchungsresultate mit den jeweiligen Vertrauensgrenzen ($\alpha = 0,05$) sind von mindestens zwei Chargen analytisch und graphisch darzustellen. Die gewählte Bestimmungsverfahren — vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene — einschließlich des verwendeten Analyseverfahrens, dessen angegeben werden.

- B. Angaben über die Herstellung des Arzneimittels und die Inprozeßkontrollen

Es ist zu fordern, daß die Angaben über die Herstellung des Arzneimittels gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 1) des Arzneimittelgesetzes einen ausreichenden Überblick über die Art der Herstellungsgänge geben. Zu diesem Zweck muß zumindest folgendes angegeben sein:

- die Herstellungsformel unter Angabe der Mengen und, sofern die Darreichungsform des Arzneimittels dies erforderlich macht, der Mengenbereiche der verwendeten Ausgangsstoffe;
- die Ausgangsstoffe, die in dem fertigen Arzneimittel nicht mehr enthalten sein sollen; sie müssen als solche gekennzeichnet sein;
- die einzelnen Herstellungsstufen, anhand derer beurteilt werden kann, ob die angewandten Herstellungsverfahren zu einer Qualitätsveränderung der Bestandteile, insbesondere der wirksamen, führen können, und daher entsprechende Inprozeßkontrollen zu fordern sind, sofern diese zur Sicherung der Qualität des Arzneimittels erforderlich sind. Bei homöopathischen Arzneimitteln kann die Nummer der im Homöopathischen Arzneibuch angegebenen Herstellungs-vorschrift zitiert werden;
- die Herstellungsstufen, bei denen Proben entnommen und Inprozeßkontrollen durchgeführt werden;
- die Maßnahmen zur Sicherung der Homogenität bei kontinuierlicher Herstellung;
- experimentelle Untersuchungen zur Validierung des Herstellungsverfahrens, sofern kein Standardverfahren zur Herstellung verwendet wird oder das Herstellungsverfahren kritisch für das Produkt ist.
- Bei Heilwässern sind Unterlagen über die Gewinnung und die Behandlung einschließlich der Abfüllung zu fordern.

C. Kontrolle der Ausgangsstoffe

Ausgangsstoffe i. S. dieses Buchstaben sind alle zur Herstellung des Arzneimittels verwendeten Stoffe und das Behältnis.

Die Angaben und Unterlagen zur Qualität der Ausgangsstoffe müssen folgenden Vorschriften entsprechen:

1. Ausgangsstoffe, die in Arzneibüchern aufgeführt sind

Die Monographien des Arzneibuches gelten für alle darin aufgeführten Stoffe, Zubereitungen und Gegenstände.

§ 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes gilt für Ausgangsstoffe als erfüllt, wenn die Ausgangsstoffe den Vorschriften des Arzneibuches, und soweit darin nicht aufgeführt, denen des Arzneibuches eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften entsprechen. In diesem Fall kann Festlegung und Beschreibung der Prüfung der Qualität durch eine Bezugnahme auf das betreffende Arzneibuch ersetzt sein.

Wenn jedoch ein im Arzneibuch oder im Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften aufgeführter Ausgangsstoff nach einer Methode hergestellt wurde, bei der möglicherweise Verunreinigungen zurückbleiben, für die in der Monographie dieses Arzneibuches eine Prüfung nicht vorgesehen ist, so muß zusätzlich auf diese Verunreinigungen geprüft und die Angabe der zulässigen Übergrenze gefordert werden. Außerdem ist ein geeignetes und dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechendes Prüfverfahren unter Vorlage von Belegen über die Nachweisgrenze oder die Bestimmungsgrenze zu verlangen.

Die Bezugnahme auf ein Arzneibuch dritter Länder ist nur zulässig, wenn der Ausgangsstoff weder im Arzneibuch noch im Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben ist. In diesem Fall ist die verwendete Monographie — gegebenenfalls zusammen mit einer unter der Verantwortung des Antragstellers hergestellten Übersetzung — anzufordern.

In begründeten Fällen können vom Antragsteller zusätzliche Spezifikationen und Prüfverfahren mit Angaben zur Präzision und Richtigkeit gegebenenfalls mit Belegen zur Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden, sofern die Anforderungen des Arzneibuches, des Arzneibuches eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften oder die eines dritten Landes zur Gewährleistung der Qualität entsprechend dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht ausreichen.

2. Ausgangsstoffe, die nicht in einem Arzneibuch aufgeführt sind

Für die in keinem der oben angeführten Arzneibücher aufgeführten Ausgangsstoffe ist eine Monographie zu fordern. Sie soll entsprechend den Monographien des Deutschen Arzneibuches und bei homöopathischen Arzneimitteln des Homöopathischen Arzneibuches aufgeführt sein. Sind diese Aus-

gangsstoffe jedoch in einem allgemein zugänglichen Werk monographisch beschrieben, reicht ein Hinweis auf diese Monographie aus, wenn sie den folgenden Anforderungen genügt.

Die Monographie für Ausgangsstoffe hat sich auf folgende Punkte zu beziehen, wobei diese Bestimmungen für Behältnisse entsprechend abzuwenden sind:

a) Bezeichnung

Sie muß den Forderungen nach Buchstabe A Nr. 2 des Zweiten Abschnitts dieser Arzneimittelpflichtlinien entsprechen.

b) Beschreibung

Alle notwendigen Qualitätsmerkmale sind mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtspezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben. Außerdem sind Angaben zum chemischen Ablauf der Synthese und eine Beschreibung des Syntheseweges erforderlich, aus denen mögliche Verunreinigungen erkennbar sind. Bei Ausgangsstoffen, die nur durch die Art ihrer Herstellung definiert werden können, muß diese so genau beschrieben sein, daß ein Ausgangsstoff mit gleichbleibender Qualität charakterisiert wird. Bei Ausgangsstoffen für Arzneimittel, die den Bestimmungen des § 49 des Arzneimittelgesetzes unterliegen, sind auch Beweise hinsichtlich der Molekülstruktur erforderlich. Es müssen alle aus der Entwicklung des Ausgangsstoffes stammenden Daten zu seiner chemischen und physikalischen Charakterisierung angegeben sein.

Für Radionuklide, die in radioaktiven Arzneimitteln enthalten sind, ist die Art des Aktivierungsprozesses und die der chemischen Abtrennung zu nennen.

c) Methoden zum Nachweis der Identität

Sie können in die Prüfungen, wie sie anlässlich der Entwicklung des Ausgangsstoffes verwendet wurden, und in die routinemäßig durchgeführten Prüfungen aufgegliedert sein. Die entsprechenden Prüfverfahren müssen eine spezifische und richtige Identitätsbestimmung ermöglichen.

Für Radionuklide ist als Nachweis der Identität zusätzlich die Art und Energie der emittierten Strahlung, die Halbwertszeit oder beides zu fordern.

d) Reinheitsprüfungen

Zu den Reinheitsprüfungen gehören physikalische, chemische und biologische Prüfungen.

Die Reinheitsprüfungen müssen im Hinblick auf alle voraussichtlichen Verunreinigungen beschrieben sein. Es müssen Grenzwerte und das jeweilige Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze angegeben und belegt werden. Falls zur Qualitätssicherung erforderlich, müssen weitere Qualitätsmerkmale bzw. Reinheitskriterien einschließlich der notwendigen Prüfverfahren angegeben werden.

Bei radioaktiven Stoffen oder Verbindungen müssen die spezifische Aktivität des arzneilich wirksamen Radionuklids in Becquerel je Gramm und Aktivitäten von Beimengungen anderer Radionuklide, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhanden sind, sowie Ordnungs- und Massenzahl angegeben sein.

Farbstoffe, die in der geltenden Fassung der Arzneimittelfarbstoffverordnung (AMFarbV) vom 25. August 1982 (BGBl. I S. 1237) aufgeführt sind, müssen den Reinheitsanforderungen entsprechen.

e) Methoden zur Bestimmung des Gehalts

Sie müssen so beschrieben sein, daß die resultierenden Prüfverfahren bei den auf Veranlassung der zuständigen Behörden durchgeführten Kontrollen nachgearbeitet werden können. Werden besondere Materialien und Geräte verwendet, müssen sie — gegebenenfalls unter Beifügung einer Zeichnung — eingehend beschrieben sein. Der Zusammensetzung der verwendeten Reagenzien muß erforderlichenfalls die Beschreibung der Art ihrer Herstellung beigefügt sein. Die Genauigkeit der Prüfverfahren muß durch Angaben zur Präzision und Richtigkeit (Definition nach DIN 55 350 Teil 131) belegt sein. Die Eignung der Prüfverfahren muß aus den Angaben zur Genauigkeit begründet sein. Wenn Prüfverfahren aus einem Arzneibuch verwendet werden, reicht ein entsprechender Hinweis auf die Fundstelle aus, gegebenenfalls muß zusätzlich die Eignung begründet sein.

Soweit ein komplex zusammengesetzter Ausgangsstoff natürlicher Herkunft und dessen Zubereitung, die als Ganzes als wirksamer Bestandteil anzusehen sind, mehrere wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten mit vergleichbarer pharmakologischer Wir-

kung enthält, kann für diese ein gemeinsames Verfahren zur Gehaltsbestimmung akzeptiert werden. Wenn jedoch einzelne wirkungsbestimmende Komponenten oder Gruppen von Komponenten eines komplex zusammengesetzten Ausgangsstoffes natürlicher Herkunft verschiedenartige therapeutisch-pharmakologische Wirkungen aufweisen, ist für diese Komponenten oder Gruppe von Komponenten getrennt ein Verfahren zur Gehaltsbestimmung zu fordern.

η) Angaben zu besonderen Vorsichtsmaßnahmen bei der Lagerung

Diese Angaben sowie — falls erforderlich — Angaben über die Fristen für die Verwendbarkeit des Ausgangsstoffes sind zu fordern.

4. Ausgangsstoffe, die im Fertigarzneimittel nicht mehr enthalten sind

Für diese Ausgangsstoffe müssen die Angaben und Unterlagen den vorstehenden Forderungen entsprechen. Ausnahmen müssen begründet sein. Es muß sichergestellt sein, daß die Qualität des Fertigarzneimittels durch sie nicht beeinträchtigt wird.

4. Besondere Qualitätsmerkmale

Für solche Qualitätsmerkmale wirksamer Bestandteile, die Einfluß auf die Bioverfügbarkeit haben können, sind Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern.

5. Ungewöhnliche Verunreinigungen

Der Antragsteller hat Angaben über mögliche ungewöhnliche Verunreinigungen zu machen (z. B. Pflanzenbehandlungsmittel, Schadstoffe, Lösungsmittel, Aflatoxine, Ethylenoxid, Schwermetalle) und gegebenenfalls dafür obere Grenzwerte zu spezifizieren und Prüfverfahren mit Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze anzugeben und zu belegen.

6. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate für repräsentative Chargen und für solche, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

7. Referenzsubstanzen

Soweit Referenzsubstanzen zur Prüfung der Qualität eingesetzt werden, muß ihre Eignung entsprechend der Untersuchung, für die sie eingesetzt werden, begründet und ihre Qualität belegt werden. Die Prüfverfahren sind anzugeben.

8. Behältnisse und Behältnismaterial

a) Die Art des Behältnisses und des Behältnismaterials muß angegeben und seine Eignung unter Berücksichtigung der Forderungen des Arzneibuches und der Empfehlungen der Kunststoffkommission des Bundesgesundheitsamtes belegt werden.

b) Ergebnisse von Untersuchungen zum Nachweis der Eignung des Behältnisses bzw. des Behältnismaterials für das Arzneimittel müssen angegeben werden.

c) Spezifikationen und Prüfverfahren für Routineuntersuchungen und Konstruktionszeichnungen, insbesondere von Behältnissen für Aerosole, sind zu fordern.

D. Kontrollmethoden für die Halfertigware

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen, die an den Halfertigwaren durchgeführt werden müssen, um eine gleichbleibende Qualität und die ordnungsgemäße Herstellung zu gewährleisten.

Soweit in begründeten Fällen eine Prüfung der Zusammensetzung des Fertigproduktes nicht möglich ist, sind die Kontrolle der Halfertigware und Angaben zur Validierung des Herstellungsverfahrens zu fordern.

E. Kontrollmethoden für das Fertigprodukt

Die Angaben, die der Antrag auf Zulassung gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 15 und Abs. 2 Nr. 1 des Arzneimittelgesetzes enthalten muß, betreffen auch die Prüfungen an dem Fertigprodukt. Die Angaben müssen folgende Anforderungen erfüllen:

1. Merkmale der verschiedenen Darreichungsformen

Für jede der nachfolgenden Qualitätsmerkmale sind vom Antragsteller Spezifikationen und Prüfverfahren zu fordern, soweit sie nicht im Arzneibuch oder dem Arzneibuch eines Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaften beschrieben werden.

a) Allgemeine Merkmale

— Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen.

— gegebenenfalls die Gleichförmigkeit des Gehaltes wirksamer Bestandteile in einzeldosierten Arzneiformen.

— die mechanischen Eigenschaften.

- die physikalischen Eigenschaften wie Dichte, pH-Wert, Brechungsindex,
- der mikrobiologische Status,
- die organoleptischen Eigenschaften wie Farbe, Geschmack, Geruch und Trübung.

Darüber hinaus müssen bei oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsformen mit wirksamen Bestandteilen, die hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften oder ihrer Bioverfügbarkeit problematisch sind, und bei nichtoral anzuwendenden einzeldosierten Darreichungsformen mit verzögerter Freisetzung der wirksamen Bestandteile in-vitro-Prüfungen auf Freigabe der wirksamen Bestandteile routinemäßig durchgeführt werden. Spezifikationen, die sich aus Ergebnissen der pharmazeutischen Entwicklung ableiten lassen, sind anzugeben. Die Bestimmungsmethode — vorrangig eine im Arzneibuch beschriebene — und das Analysenverfahren sind zu fordern.

Soweit für Arzneimittel aus Blutbestandteilen keine Kontrollmethoden im Arzneibuch oder in dem Arzneibuch eines der Mitgliedstaaten der Europäischen Gemeinschaften festgelegt sind, sind diese so zu fordern, wie sie im Gesetz zum Europäischen Übereinkommen vom 15. Dezember 1958 über den Austausch therapeutischer Substanzen menschlichen Ursprungs vom 3. Oktober 1962 (BGBl. II S. 1442) aufgeführt sind. Im übrigen müssen die angegebenen Kontrollmethoden bzw. die Prüfverfahren dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen.

Wenn die physikalischen und chemischen Eigenschaften des weiterverarbeiteten Fertigprodukts bei Dentalpräparaten und zulassungspflichtigen Implantaten, insbesondere zum Ersatz von Körperteilen, die Wirkung bestimmen, sind ergänzend zu qualitativen und quantitativen Untersuchungen am Fertigprodukt die Daten der physikalischen und chemischen Eigenschaften des unter genormten Bedingungen weiterverarbeiteten Fertigprodukts zu fordern.

Bei radioaktiven Arzneimitteln müssen zusätzliche Angaben zur radionuklearen und radiochemischen Reinheit vorliegen; bei Verdünnungen ist eine Angabe der spezifischen Aktivität erforderlich.

b) Spezielle Merkmale

Tabletten

Zerfallszeit:

Überzogene Tabletten

Zerfallszeit: Gleichförmigkeit der Masse des Kernes;

Kapseln

Zerfallszeit:

Magensaftresistente Präparate (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Resistenzzeit in künstlichem Magensaft und die Zerfallszeit in künstlichem Darmsaft;

Präparate mit besonderem Schutzzubehzug (Tabletten, Kapseln, Granulate)

Neben den allgemeinen Merkmalen für jede Darreichungsform die Prüfung der Eignung des Überzugs;

Präparate zur Injektion und Infusion

Entnehmbares Volumen, Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Prüfung auf Schwebestoffe, Angaben zur Teilchengröße bei Suspensionen und Emulsionen; Sterilität; gegebenenfalls Pyrogenfreiheit, gegebenenfalls Osmolarität.

Pulver für Injektionszwecke

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; Sterilität;

Trinkampullen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung;

Salben

Sollfüllmasse und zulässige Abweichung; gegebenenfalls Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Suspensionen

Resuspendierbarkeit, Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Emulsionen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung; Angaben zur Teilchengröße;

Zapfchen, Globuli und Rektalkapseln

Angaben zur Teilchengröße suspendierter wirksamer Bestandteile, Schmelztemperatur oder Auflösungszeit der Darreichungsform.

Aerosole

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Beschreibung des Behältnisses; bei Dosieraerosolen Angaben zur Dosis pro Sprühdosis; Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile, wenn das Arzneimittel zum Inhalieren bestimmt ist;

Augentropfen, Augensalben und Augenbäder

Sollfüllvolumen oder -masse und zulässige Abweichungen; Sterilität; gegebenenfalls Prüfung auf Schwebestoffe; gegebenenfalls Osmolarität; bei Suspensionen Angaben zur Teilchengröße wirksamer Bestandteile;

Lösungen

Sollfüllvolumen und zulässige Abweichung.

2. Identitätsnachweis und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile

a) Die Verfahren zur Prüfung des Fertigarzneimittels.

- die für die Identitäts- und Gehaltsbestimmung der wirksamen Bestandteile bei einer repräsentativen Durchschnittsprobe oder
- die bei einer bestimmten Anzahl gesondert betrachteter Gebrauchseinheiten angewandt worden sind,

müssen so beschrieben sein, daß sie nachgeahmt werden können.

In allen Fällen müssen die Spezifikationen für die jeweiligen Qualitätsmerkmale die Herstellung eines Arzneimittels mit gleichbleibender und gesicherter Qualität gewährleisten. Die Prüfverfahren müssen zum Nachweis der Qualität geeignet sein und dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen. Angaben zur Genauigkeit der Prüfverfahren sind zu fordern, und die Validierung der Prüfverfahren muß belegt sein. Ohne ausreichende Begründung dürfen die zulässigen Toleranzgrenzen der wirksamen Bestandteile im Fertigprodukt \pm fünf Prozent bei der Endkontrolle nicht überschreiten.

b) Bei Mischungen, die komplex zusammengesetzte arzneiliche Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, sind folgende Vorgehensweisen zu akzeptieren:

1. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann der Nachweis für mehrere der wirksamen Bestandteile gemeinsam durchgeführt werden.
2. Ist in begründeten Ausnahmefällen eine quantitative Bestimmung jedes einzelnen wirksamen Bestandteiles nicht möglich, so kann eine gemeinsame Bestimmung durchgeführt werden.
3. Ist in begründeten Ausnahmefällen ein qualitativer Nachweis und eine quantitative Bestimmung der wirksamen Bestandteile nicht möglich, so ist die Qualität über das Herstellungsverfahren lückenlos zu belegen.

c) Die Bestimmung der therapielevanten biologischen Aktivität ist zu fordern, sofern die physikalisch-chemischen Prüfverfahren nicht ausreichen, um Auskunft über die gleichbleibende Qualität zu gewährleisten.

d) Bei komplex gebundenen Radionukliden sind Untersuchungen über die Verteilung der Aktivität auf die verschiedenen Fraktionen zu fordern. Die Bestimmungen können mit Hilfe geeigneter biologischer oder chromatographischer Verfahren durchgeführt werden.

e) Zur Prüfung von Zubereitungen, die der komplexen Bindung von Radionukliden dienen (KdS), sind Angaben entsprechend ihrer jeweiligen Anwendungsform zu fordern. Darüber hinaus sind die für die Komplexbildung notwendigen Komponenten und in vielen Fällen die zugesetzten Reduktionsmittel als wirksame Bestandteile zu betrachten. Es sind auch Beweise für Komplexbildungsfähigkeit und Reduktionsvermögen in der Zubereitung erforderlich. Dafür sind praxiserichte Untersuchungen der Verteilung in verschiedenen Fraktionen mit dem vorgesehenen Radionuklid oder Bioverteilungen der mit dem Radionuklid markierten Zubereitungen geeignet.

f) Bei der Beurteilung der Reinheit von Heilwässern sind jeweils die niedrigsten Grenzwerte aus den Anlagen 1 und 3 der Mineral- und Tafelwasser-Verordnung vom 1. August 1984 (BGBl. I S. 1036) in ihrer geltenden Fassung zu berücksichtigen. Abweichungen hiervon müssen unter Hinweis auf die toxikologischen bzw. medizinischen Unterlagen begründet sein.

g) Bei Arzneimitteln, die nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik hergestellt sind, sind die Prüfungen jedes wirksamen Bestandteiles an den hergestellten flüssigen oder festen Zubereitungen mit der höchstmöglichen Konzentration durchzuführen.

3. Prüfung auf sonstige Bestandteile

Soweit erforderlich, sind die sonstigen Bestandteile zu charakterisieren. Für Farbstoffe ist eine Prüfung auf Identität zu fordern.

Für Konservierungsmittel ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen Grenzwertes mit Prüfverfahren und dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze zu fordern. Das gleiche gilt für sonstige Bestandteile, soweit sie eine schädliche Wirkung haben können.

Ebenso ist das Verfahren zur Prüfung der Identität und die Spezifizierung des oberen und des unteren Grenzwertes mit Prüfverfahren und Angaben zur Genauigkeit für diejenigen Bestandteile zu verlangen, die Einfluss auf die Bioverfügbarkeit eines wirksamen Bestandteiles im Arzneimittel ausüben, es sei denn, daß die Bioverfügbarkeit durch andere geeignete Versuche nachgewiesen wird.

4. Biologische Sicherheitsprüfung

Sind biologische Sicherheitsprüfungen, insbesondere nach dem Arzneibuch, routinemäßig zur Prüfung der Qualität erforderlich, müssen entsprechende Unterlagen vorliegen.

5. Analysenzertifikate der Prüfung verschiedener Chargen

Analysenzertifikate repräsentativer Chargen und solcher, die für die pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung eingesetzt wurden, müssen vorgelegt werden.

F. Haltbarkeitsversuche

Dem Antrag auf Zulassung müssen gemäß § 22 Abs. 1 Nr. 14 des Arzneimittelgesetzes folgende Angaben beigefügt sein:

Für die Dauer der Haltbarkeit sind alle notwendigen Qualitätsmerkmale mit entsprechenden Anforderungen als Gesamtpezifikation anzugeben. Die erforderlichen Prüfverfahren sowie deren Validierung sind zu beschreiben.

Die Haltbarkeitsversuche müssen anhand von Untersuchungsergebnissen mindestens dreier Chargen bei neuen Stoffen nach § 49 des Arzneimittelgesetzes bzw. mindestens zweier Chargen bei bekannten Stoffen so beschrieben sein, daß die vom Antragsteller vorgesehene Haltbarkeitsdauer abgeleitet werden kann. Der Antragsteller muß die bis zum Ablauf der vorgeschlagenen Haltbarkeitsdauer geltenden zulässigen Toleranzbereiche der spezifizierten Qualitätsmerkmale im Endprodukt anhand von Haltbarkeitsuntersuchungen vorgeschlagen und begründet haben. Durch Untersuchungen müssen die Aufbewahrungsfristen der rekonstituierten Darreichungsformen und — soweit erforderlich — des Arzneimittels nach Anbruch des Behältnisses belegt und begründet sein.

Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile sind für mindestens zwei Chargen jeder oral anzuwendenden einzeldosierten festen Darreichungsform und für nicht oral anzuwendende einzeldosierte Darreichungsformen mit verzögerter Freigabe der arzneilich wirksamen Bestandteile im Rahmen der Haltbarkeitsversuche zu fordern.

Besteht die Möglichkeit, daß sich bei einem Fertigarzneimittel Abbauprodukte bilden, so müssen für die vorgesehene Haltbarkeitsdauer deren obere Grenzwerte und Prüfverfahren mit dem Beleg über die Nachweisgrenze oder Bestimmungsgrenze verlangt werden.

Kann eine qualitative und quantitative Qualitätskontrolle bei Fertigarzneimitteln nicht durchgeführt werden und soll deshalb die Qualität nur durch das Herstellungsverfahren gewährleistet werden, so sind solche Unterlagen zu fordern, die die Haltbarkeitsprüfungen auf physikalische und organoleptische Prüfungen beschränken, vorausgesetzt, die beanspruchte Dauer der Haltbarkeit beträgt weniger als ein Jahr.

Werden bei Fertigarzneimitteln, die komplex zusammengesetzte arzneilich wirksame Bestandteile natürlicher Herkunft enthalten, vom Antragsteller als Stabilitätsnachweis für das Endprodukt lediglich die Haltbarkeitsdaten von Versuchen, bei denen die wirksamen Bestandteile einzeln in der jeweiligen Matrix geprüft werden, vorgelegt, so ist eine Begründung dafür zu fordern, weshalb eine Stabilitätsprüfung des Endproduktes nicht möglich erscheint. Zusätzlich ist der organoleptische Nachweis dafür zu verlangen, daß Interaktionen nicht zu erwarten sind.

Eine Beschreibung der gegenseitigen Beeinflussung von Arzneimitteln und Behältnis einschließlich Verschlussmaterialien in allen Fällen zu fordern, in denen ein solches Risiko anzunehmen ist, insbesondere wenn es sich um Parenteralia oder Aerosole zur Inhalation handelt.

Ergebnisse der Prüfung auf Haltbarkeit eines wirksamen Bestandteils als solchem sind bei neuen Stoffen entsprechend § 49 des Arzneimittelgesetzes zu fordern.

Es muß gefordert werden, daß aus den Analyseergebnissen eine Schlußfolgerung über Haltbarkeit des Fertigproduktes abgeleitet

werden kann und belegt ist. Die Notwendigkeit für Schutzmaßnahmen bei Lagerung und Aufbewahrung muß daraus begründbar sein.

Wirksame Bestandteile homöopathischer Arzneimittel. Die als Urtinkturen, Lösungen oder als Verreibungen des tiefst herstellbaren Verdünnungsgrades eingesetzt werden, sind solange haltbar, wie die Anforderungen der jeweiligen Monographie erfüllt sind. Für alle höheren Verdünnungsgrade gilt eine Haltbarkeit von fünf Jahren. Dies gilt nicht, wenn in Einzelfällen aus Gründen der Arzneimittelsicherheit ein anderes Vorgehen erforderlich ist.

Prüfungen auf die haltbarkeitsrelevanten allgemeinen und speziellen Merkmale der Darreichungsform sind zu fordern.

G. Andere Qualitätsunterlagen

Alle Untersuchungen, die für die Sicherung der Qualität eines Arzneimittels notwendig sind, die aber bisher nicht aufgeführt wurden, sind an dieser Stelle zu fordern, insbesondere:

— Angaben und Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit wie:

a) Zusammensetzung der geträgten Formulierung und Angabe des Referenzarzneimittels, bzw. der Zusammensetzung der als Referenz benutzten Formulierung,

b) die verwendeten Prüfverfahren und deren Genauigkeit,

c) Ergebnisse der in-vitro-Freigabe der wirksamen Bestandteile des Referenzarzneimittels,

— Angaben und Untersuchungen zur Kompatibilität, wenn der Antragsteller die Mischung seines Arzneimittels mit anderen Arzneimitteln empfiehlt.

Dritter Abschnitt

Pharmakologisch-toxikologische Prüfung

An die Angaben und Unterlagen, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen

Aus den Ergebnissen der toxikologischen und pharmakologischen Untersuchungen muß folgendes hervorgehen:

1. die Toxizität des Arzneimittels, insbesondere seine unerwünschten Wirkungen unter den für ihre Anwendung am Menschen vorgesehenen Bedingungen. Diese Wirkungen müssen im Verhältnis zum Therapieziel bewertet sein.

2. Die pharmakologischen Eigenschaften. Diese müssen in qualitativer und quantitativer Hinsicht im Verhältnis zur vorgesehenen Anwendung am Menschen bewertet sein.

3. Zielsetzung, Planung, Methodik und Durchführung der Untersuchungen müssen aus den Unterlagen ersichtlich sein. Die Aussagefähigkeit der Versuche ist in bezug sowohl auf das Untersuchungsziel als auch auf das Therapieziel zu bewerten. Soweit angemessen, müssen sowohl bei der Planung als auch bei der Auswertung geeignete biometrische Verfahren angewandt sein.

Die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen müssen in Form von Berichten über die Prüfungen vorliegen. Sie müssen biometrisch ausgewertet und bewertet sein, soweit möglich und sinnvoll. Bei der Durchführung der Untersuchungen aufgetretene Abweichungen vom Prüfplan müssen dokumentiert und bewertet sein.

Die abschließende Gesamtbeurteilung soll die Schlußfolgerungen, die aus den Ergebnissen der Untersuchungen gezogen werden können, darlegen und begründen. Die pharmakologisch-toxikologischen Befunde sollen unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur diskutiert sein, insbesondere soll ein Vergleich mit ähnlichen bereits bekannten Stoffen erfolgt sein.

Auf wesentliche Probleme, die durch vorliegende Untersuchungsergebnisse aus der pharmakologisch-toxikologischen Prüfung experimentell nicht geklärt werden konnten oder sich aus klinischen Beobachtungen ergeben haben, soll eingegangen sein. Bei ungeklärten Problemen muß dargelegt sein, welchen Stellenwert diese für die Gesamtbeurteilung besitzen und wie sie gegebenenfalls gelöst werden können.

B. Toxikologische Unterlagen

Den Angaben und Unterlagen sind beizufügen:

1. Toxizität bei einmaliger Verabreichung (akute Toxizität)

Die Prüfungen der akuten Toxizität haben die qualitative und quantitative Prüfung eines oder mehrerer Stoffe auf schädliche Wirkungen nach einmaliger Gabe zum Ziel, um Hinweise auf verträgliche Dosierungen für den Menschen zu erhalten.

Art und Umfang der Prüfungen sollen eine Voraussage über mögliche schädliche Wirkungen bei der Anwendung des Arzneimittels beim Menschen erlauben. Dabei sollen die Erkenntnisse insbesondere eine Bewertung zulassen über die

funktionellen und morphologischen Schädigungen am Gesamtorganismus, an den Organsystemen, an den Organen und am Applikationsort unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs der Schädigungen, ggf. ihrer Reversibilität und Irreversibilität.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang I (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987 S. 1) durchgeführt worden sind.

2. Toxizität bei wiederholter Verabreichung (subchronische und chronische Toxizität)

Die Prüfungen der Toxizität nach wiederholter Verabreichung haben zum Ziel, funktionelle und/oder anatomisch-pathologische Veränderungen als Folge der wiederholten Verabreichung eines wirksamen Bestandteils bzw. einer Zusammensetzung aus mehreren wirksamen Bestandteilen festzustellen und die Dosierungen zu ermitteln, die für das Auftreten dieser Veränderungen verantwortlich sind.

Die wiederholte Verabreichung kann sich unter Berücksichtigung der für den Menschen vorgesehenen Behandlungsdauer über mehrere Tage bis zu sechs Monaten, in besonders begründeten Fällen auch länger, erstrecken haben.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang I (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

3. Embryonale/fotale Toxizität, Fertilität (Reproduktionstoxizität)

Die Prüfungen haben zum Ziel, die Auswirkungen eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile auf die Reproduktion zu erfassen. Die Untersuchungen und ihre Ergebnisse sollen hinsichtlich ihrer Relevanz für den Menschen ausgewertet und bewertet werden.

Art und Umfang der Untersuchungen sollen Wirkungen erfassen auf:

- die Entwicklung und Reifung der Gameten,
- das Paarungsverhalten,
- die Befruchtung,
- die Embryonalentwicklung,
- die Fotalentwicklung,
- die Geburt,
- die Postnatalentwicklung.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang II (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

4. Mutagenes Potential

Ziel der Mutagenitätsprüfung ist es, Informationen darüber zu erhalten, ob von dem Arzneimittel vererbare Veränderungen im genetischen Material menschlicher Keimzellen und Somaellen hervorgerufen werden können. Art und Umfang von Mutagenitätsprüfungen sollen Gen- und Chromosomenmutationen erfassen.

Es steht eine Vielzahl von Prüfmethoden zur Verfügung, die genetische Effekte an pro- und eukaryoten Zellkulturen und Säugetieren nachweisen können.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 87/176/EWG Anhang II (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987 S. 1) durchgeführt worden sind.

5. Tumorerzeugendes Potential

Die Prüfungen haben zum Ziel, das tumorerzeugende Potential eines oder mehrerer wirksamer Bestandteile unter Berücksichtigung von biologischen Abbauprodukten, Zersetzungsprodukten oder anderen Verunreinigungen zu erfassen. Die Untersuchungen sollen eine Einschätzung der tumorerzeugenden Wirkung auf den Menschen ermöglichen.

Bei hinreichender wissenschaftlicher Begründung kann die Prüfung auf tumorerzeugendes Potential auf eine Säugetierspezies beschränkt werden.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang III (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

6. Zusätzliche Unterlagen zur lokalen Verträglichkeit

Die lokale Verträglichkeit eines Arzneimittels muß für alle Orte der vorgesehenen Anwendung oder naheliegenden Fehl-anwendung untersucht sein.

Verträglichkeitsuntersuchungen sollen mit der für die Anwendung am Menschen vorgesehenen Darreichungsform, in

der angemeldeten Zusammensetzung und unter den vorgesehenen Anwendungsbedingungen geprüft sein. Bei allen lokalen Verträglichkeitsprüfungen soll als Kontrolle die wirkstofffreie Formulierung dienen.

Bei Stoffen, die beim Menschen zur lokalen Anwendung auf Haut oder Schleimhaut vorgesehen sind, müssen Ergebnisse von Untersuchungen zur Penetration und Permeation und der sich daraus ergebenden systemischen Verfügbarkeit vorliegen. Diese müssen durch möglichst großflächige Anwendung auf intakter und auf geschädigter Haut sowie auf Schleimhaut ermittelt sein.

Die lokalen Wirkungen auf der Haut oder Schleimhaut bei wiederholter Anwendung des Arzneimittels müssen untersucht sein. Wenn es erforderlich erscheint, sollen Untersuchungen zur Photosensibilisierung und Phototoxizität durchgeführt sein.

Untersuchungen auf sensibilisierende Eigenschaften des Arzneimittels beziehungsweise seiner Bestandteile müssen durchgeführt sein.

7. Biotechnologisch hergestellte Produkte

Auch bei biotechnologisch hergestellten Produkten ist das Ziel der vorklinischen Prüfung, das Potential unerwünschter Wirkungen aufzudecken. Dabei soll begründet sein, inwieweit Besonderheiten zu Abweichungen in den Nummern 1 bis 6 beschriebenen Prüfungen zu anderen Prüfschemata oder Prüfumfängen führen. Dabei soll berücksichtigt sein, welche erwünschten oder unerwünschten Reaktionen in bestimmten Spezies hervorgerufen werden können und mit welcher Immuntoleranz in bestimmten Spezies zu rechnen ist.

C. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Unterlagen

1. Pharmakodynamik

Untersuchungen zur Pharmakodynamik haben zum Ziel, das Wirkungsspektrum eines Stoffes im Hinblick auf Änderungen von Körper- und Organfunktionen sowie Änderungen des Verhaltens zu ermitteln. Dies schließt Untersuchungen am Tier ein.

Die Wahl der Modelle muß begründet sein. Eignung und Aussagefähigkeit dieser Modelle sollen mit geeigneten Maßnahmen, erforderlichenfalls durch Parallelversuche mit bekannten Wirkstoffen, kontrolliert werden.

Die Untersuchungen dürfen sich nicht nur auf die prospektiv erwünschten Wirkungen beziehen; auch Wirkungen auf vitale Funktionen (allgemeine Pharmakodynamik) müssen erfaßt sein. Art, Ausmaß und Dosis- bzw. Konzentrationsabhängigkeit und zeitlicher Verlauf der mit dem zu prüfenden Stoff und der Vergleichssubstanz erzielten Wirkungen müssen beschrieben sein.

Die ermittelten Wirkungen müssen im Hinblick auf die beabsichtigte Verwendung des Arzneimittels auf Untersuchungen, die eine Hypothesenbildung über den therapeutischen Wirkungsmechanismus erlauben und auf die zu erwartenden Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) bewertet sein. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für die erwünschten und unerwünschten Wirkungen soll ins Verhältnis gesetzt und bewertet sein mit dem Ziel, Hinweise auf verträgliche Dosierungen beim Menschen zu erhalten.

Wurden Modelle verwendet, in denen der Wirkstoff verändert (metabolisiert) sein kann, so soll untersucht sein, ob die beobachteten Wirkungen auf den Wirkstoff oder seine Metabolite zurückzuführen sind. Bei der Bewertung solcher Untersuchungen sollen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche berücksichtigt sein.

Ist eine wiederholte Anwendung des Arzneimittels vorgesehen, so ist die Prüfung der Wirkungen bei wiederholter Anwendung zu fordern. Die Prüfung muß qualitative und quantitative Veränderungen der Wirkungen berücksichtigen. Bei der Bewertung solcher Veränderungen müssen die Ergebnisse pharmakokinetischer Versuche einbezogen sein. Die Bedingungen, unter denen nach wiederholter Anwendung Änderungen von Wirkungen beobachtet wurden, müssen beschrieben und im Hinblick auf die vorgesehene Art und Dauer der Anwendung des Arzneimittels bewertet sein.

2. Pharmakokinetik

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Tier nach einmaliger und wiederholter Gabe haben zum Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte. Die Untersuchungen können mit Hilfe physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden sowie durch Beobachtung der pharmakodynamischen Eigenschaften des Stoffes durchgeführt sein.

Es müssen Daten vorliegen, die die zeitabhängige Verteilung in den wichtigsten Organen, Geweben und Körperflüssigkeiten im Hinblick auf die vorgesehene Anwendung am Menschen belegen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 83/571/EWG, Anhang IV (ABl. EG Nr. L 132 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

Vierter Abschnitt

Klinische Prüfung

An die Angaben und Unterlagen über die Ergebnisse der klinischen Prüfung, die gemäß § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 des Arzneimittelgesetzes dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind, sind folgende Anforderungen zu stellen:

A. Allgemeine Anforderungen an die Unterlagen

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, inwieweit die Planung, Methodik, Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Untersuchungen nach den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16 617) durchgeführt worden sind. Falls von diesen Grundsätzen abgewichen wurde, so ist dies zu begründen.

Aus den Ergebnissen der klinischen Prüfung muß folgendes hervorgehen:

1. Die erwünschten Wirkungen und die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels in qualitativer und quantitativer Hinsicht in Behandlung, Vorbeugung oder Diagnostik.
2. Die Risiken einschließlich Nebenwirkungen, gegebenenfalls nach Art, Schwere, Reversibilität und Häufigkeit.

Die Ergebnisse der klinischen Prüfung müssen hinsichtlich des Verhältnisses von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen bewertet sein. Die Bewertung muß erkennen lassen, daß die Risiken im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen für den zukünftigen Patienten vertretbar erscheinen.

B. Spezielle Anforderungen an die Unterlagen

1. Klinisch-pharmakologische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der Verträglichkeit des Arzneimittels am Menschen ermöglichen, pharmakologische Wirkungen im Hinblick auf das Anwendungsgebiet aufzeigen sowie das Verhalten eines Stoffes im Organismus beschreiben.

Es sollen die Ergebnisse von Untersuchungen zu folgenden Punkten vorliegen:

1. Pharmakodynamik

Darstellung aller beobachteten Wirkungen nach Art und Ausprägungsgrad

a) Dosis-Wirkungs-Beziehungen

(Beziehungen zwischen Dosen, Stoffkonzentrationen — gegebenenfalls auch von aktiven Metaboliten — und Wirkungen: Ermittlung des voraussichtlich für die therapeutische Anwendung geeigneten Dosisbereiches)

b) Zeit-Wirkungs-Beziehungen

(Auftreten, maximale Ausprägung sowie Abklingen der beobachteten Wirkungen in zeitlicher Abhängigkeit von der Gabe; Einfluß der Behandlungsdauer auf Art und Ausmaß von Wirkungen (z. B. Toleranz, Abhängigkeit))

c) Organwirkungen

(Beeinflussung der bei therapeutischer Anwendung wesentlichen beziehungsweise der vital bedeutsamen Organe oder Organsysteme)

Überlegungen zum Wirkungsmechanismus sind darzulegen.

2. Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Untersuchungen zur Pharmakokinetik am Menschen haben das Ziel, das Verhalten eines Stoffes im Organismus zu bestimmen: Resorption, Verteilung, Umwandlung (Metabolismus) und Ausscheidung des unveränderten Stoffes sowie gegebenenfalls seiner Umwandlungsprodukte.

Aus Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit soll sich ergeben, mit welcher Geschwindigkeit und in welcher Menge ein wirksames Agens die systemische Zirkulation oder den Wirkort erreicht, nachdem das Arzneimittel in der endgültigen, in Verkehr zu bringenden galenischen Form angewendet wurde.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen nach der Empfehlung 87/176/EWG, Anhang XII (Pharmakokinetische Untersuchungen beim Menschen) und Anhang X (Untersuchungen über die Bioverfügbarkeit) (ABl. EG Nr. L 73 vom 16. März 1987) durchgeführt worden sind.

3. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nach mehrfacher Gabe

Ist das Arzneimittel zur wiederholten Anwendung bestimmt, so müssen Untersuchungen wie unter Nummer 1 (Pharmakodynamik) und Nummer 2 (Pharmakokinetik und gegebenenfalls Bioverfügbarkeit) unter wiederholter Anwendung vorliegen. Diese müssen erkennen lassen, ob Art und Ausmaß der Wirkung oder die Werte der pharmakokinetischen Zielgrößen sich unter wiederholter Anwendung verändern.

4. Wechselwirkungen

Ist zu erwarten, daß pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen auftreten, wenn das Arzneimittel in Verbindung mit anderen Mitteln angewendet wird, so sind die Ergebnisse entsprechender Untersuchungen vorzulegen.

Sofern diese Unterlagen ganz oder teilweise fehlen, muß dies begründet sein.

II. Klinisch-therapeutische Angaben

Die vorgelegten Unterlagen sollen eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit in dem vorgesehenen Dosisbereich ermöglichen.

Der Nachweis einer pharmakodynamischen Wirkung am Menschen reicht allein nicht aus, um daraus auf eine therapeutische Wirksamkeit zu schließen.

In besonderen Fällen kann es ausreichen, wenn für die Beurteilung plausible klinische Modelle herangezogen und Prüfungsergebnisse im Hinblick auf klinische Indikatoren vorgelegt werden, die das Erreichen des Therapiezieles wahrscheinlich machen.

Die Prüfungsdauer sollte der Krankheit und dem Indikationsanspruch angepaßt werden.

1. Angaben zu den einzelnen Studien

Für jede klinisch-therapeutische Studie ist ein Prüfplan nach Nummer 2.5 einschließlich des Prüfbogens und ein Bericht nach Nummer 4.1 der Grundsätze für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vom 9. Dezember 1987 (BAnz. S. 16 617) vorzulegen.

2. Zusammenfassende Angaben

In einer Übersicht über die klinisch-therapeutische Erprobung müssen die Ergebnisse aller Studien — gegliedert nach Indikationen — zusammengestellt und bewertet sein.

Die Zusammenstellung soll in tabellarischer Form die wichtigsten Informationen (Prüfziel, Prüfmethodik, Medikation, Prüfdauer, Anzahl der Patienten, Erfolgskriterium und Ergebnisse) zu den einzelnen Studien und zusätzlich sinnvolle studienübergreifende summarische Angaben enthalten, insbesondere:

- Anzahl der Prüfer, aufgeteilt nach Prüfländern,
- Charakterisierung der Patienten nach Gruppenmerkmalen (Anzahl, ethnische Zugehörigkeit, Alter und Geschlecht, Art, Schwere beziehungsweise Stadium der behandelten Krankheit, Art und Ergebnisse etwaiger Vorbehandlung, Begleitkrankheiten und vorbestehende Organschäden),
- Prüfmethodik (Versuchsanlage, Prüfziele, Erfolgskriterien, Meß- und Beobachtungsverfahren),
- Angaben zum Prüfpräparat und den Vergleichsmaßnahmen (Darreichungsform, Applikationsweise),
- Dauer der Prüfung,
- Dosierungsschema für Prüfpräparat und Vergleichsmaßnahmen (Einzel- und Tagesdosen, Dosierungsrhythmus),
- begleitende medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapie,
- erwünschte Wirkungen (Art und Ausmaß),
- unerwünschte Wirkungen (Art, Häufigkeit, Reversibilität und Schwere),
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
- Prüfungsabbrüche (Anzahl der Patienten, Begründung).

Die Bewertung soll unter Berücksichtigung biometrischer Aspekte auf der Grundlage der Einzelberichte und aller vorher geschilderter Daten den voraussichtlichen therapeutischen Wert des Präparates bei den beanspruchten Indikationen und die mit seiner Anwendung verbundenen Risiken erörtern.

Falls das Arzneimittel gegen Vergleichsmaßnahmen (Vergleichspräparate) geprüft wurde, sollen deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vergleichend in die Bewertung einbezogen werden. Sind in einzelnen Prüfungen oder an einzelnen Prüfstellen klinisch relevante Abweichungen von den durchschnittlichen Ergebnissen aufgetreten, so müssen die mutmaßlichen Gründe diskutiert werden.

Anhand der vergleichenden Daten soll auch dargelegt sein, wie sich das geprüfte Arzneimittel in das bisher verfügbare Therapiespektrum einfügt. In die Bewertung sind Erkenntnisse aus Ländern, in denen sich das Arzneimittel bereits im Verkehr befindet, insbesondere Erkenntnisse über Risiken einschließlich möglicher Abhängigkeitsentwicklung im Verhältnis zu verbrauchten Tagesdosen, einzubeziehen.

Fünfter Abschnitt

Abweichende Anforderungen an die Unterlagen

Abweichend von den Anforderungen des Dritten und Vierten Abschnitts gilt folgendes:

1. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff

Bei Arzneimitteln, die einen bekannten Wirkstoff enthalten, soll das Erkenntnismaterial, das nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes eingereicht wurde, eine Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels in der angegebenen Dosierung unter Berücksichtigung der vorgesehenen Anwendungsbedingungen ermöglichen. Für neue Arzneimittel mit bekannten Stoffen müssen Bioverfügbarkeitsuntersuchungen gefordert werden, soweit sie in der Liste des Bundesgesundheitsamtes nach § 26 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes bekanntgemacht sind.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind toxikologische, pharmakologische und klinische Unterlagen anzusehen in Form von

- kontrollierten Studien,
- nicht kontrollierten Studien,
- Anwendungsbeobachtungen (vgl. § 67 Abs. 6 des Arzneimittelgesetzes)
- Sammlungen von Einzelfallberichten, die eine wissenschaftliche Auswertung ermöglichen.

Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial gilt auch das nach wissenschaftlichen Methoden aufbereitete medizinische Erfahrungsmaterial, z. B. in Form von wissenschaftlicher Fachliteratur und von Gutachten von Fachgesellschaften.

Soweit die erwünschten und unerwünschten Wirkungen des Arzneimittels für den Menschen sich in hinreichendem Maße aus dem Erkenntnismaterial ergeben, können keine neuen Untersuchungen gefordert werden; insbesondere ist dann die Vorlage von Unterlagen über pharmakologisch-toxikologische Versuche nicht erforderlich. Vorhandene Untersuchungsergebnisse sind jedoch vorzulegen.

Wurden Verfahren und Methodik seit Durchführung der Untersuchungen fortentwickelt, muß dies bei der Bewertung der Ergebnisse entsprechend berücksichtigt werden.

Die allgemeinen Anforderungen an die Angaben zu jeder Studie, wie sie im Dritten und Vierten Abschnitt, Teil A, dieser Richtlinien beschrieben sind, gelten entsprechend.

2. Anforderungen an die Unterlagen für fixe Arzneimittelkombinationen

Der Antragsteller hat nach § 22 Abs. 3a des Arzneimittelgesetzes bei Kombinationspräparaten für jedes Anwendungsgebiet zu begründen, daß jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet. Die Empfehlung des Rates der Europäischen Gemeinschaften (83/571/EWG) zu den Versuchen mit Arzneispezialitäten im Hinblick auf deren Inverkehrbringen, Anhang V (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11), ist bei der Bewertung zu berücksichtigen.

Aus den Angaben und Unterlagen muß hervorgehen, daß die Untersuchungen einschließlich der Tierversuche nach der Empfehlung 83/571/EWG Anhang IV (ABl. EG Nr. L 332 vom 28. November 1983 S. 11) durchgeführt worden sind.

Unbeschadet der für die Einzelstoffe jeweils vorzulegenden Unterlagen sind für Stoffkombinationen Unterlagen entsprechend den nachfolgenden Bestimmungen zu fordern.

- a) Für eine Kombination von neuen Stoffen sind Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes nach den vorstehenden Bestimmungen dieser Richtlinien zu fordern. Das gleiche gilt für Kombinationen von neuen mit bekannten Stoffen.
- b) Bei einer neuen Kombination aus bekannten Stoffen sind gemäß den vorstehenden Bestimmungen erstellte Unterlagen nach § 22 Abs. 2 des Arzneimittelgesetzes grundsätzlich zu fordern, es sei denn, daß Wirksamkeit und Unbedenklichkeit aus dem zur Verfügung gestellten Erkenntnismaterial bestimmt werden können.
- c) Bei bekannten Kombinationen bekannter Stoffe gelten die Regelungen über „Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff“ des 1. Unterabschnitts entsprechend.

3. Anforderungen an die Unterlagen für Arzneimittel der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen

Bei Arzneimitteln der homöopathischen und anthroposophischen Therapierichtungen ist das wissenschaftliche Erkenntnismaterial entsprechend dem Selbstverständnis und der Eigenerfahrung der jeweiligen Therapierichtung zu bewerten. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

4. Anforderungen an die Unterlagen für traditionelle Vorbeugungsmittel

Bei Arzneimitteln im Sinne des § 44 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes, die allgemein bekannt sind und nicht der Verschreibungspflicht unterliegen, sind die Anforderungen dieser Richtlinien entsprechend dem Indikationsanspruch anzuwenden mit der Folge, daß bei Arzneimitteln zur Stärkung oder Kräftigung, zur Besserung des Wohlbefindens, zur Unterstützung der Organfunktionen oder zur Vorbeugung auch tradierte und dokumentierte Erfahrung als Erkenntnismaterial verwertet werden kann. Dies ist in der Formulierung der Anwendungsgebiete erkennbar zu machen.

5. Anforderungen an die Unterlagen für Dentalarzneimittel

Auf Dentalarzneimittel finden die Bestimmungen des Dritten und Vierten Abschnittes unter Berücksichtigung deren Eigenheiten entsprechende Anwendung. Für die Prüfung der Eignung sollen für die physikalischen und chemischen Eigenschaften die entsprechenden DIN-Normen, CEN-Normen oder ISO-Standards verwendet werden.

6. Anforderungen an die Unterlagen für Hilfsstoffe

Für einen Hilfsstoff, der zum ersten Mal auf pharmazeutischem Gebiet angewendet wird, finden die Vorschriften dieser Richtlinien entsprechende Anwendung.

TEXTO 4

"Berufsordnung für die deutschen Ärzte (Pharm Ind n. 11, 1988".

Código profesional de Médicos.

Berufsordnung für die deutschen Ärzte

Aufgrund der Beschlüsse des 79. Deutschen Ärztetages 1976 und gemäß den Änderungen der Ärzttage 1977, 1979, 1983 und 1985 wird nachfolgend die Berufsordnung für die deutschen Ärzte in der zur Zeit gültigen Fassung veröffentlicht:

Gelöbnis

Für jeden Arzt gilt folgendes Gelöbnis:

„Bei meiner Aufnahme in den ärztlichen Berufsstand gelobe ich feierlich, mein Leben in den Dienst der Menschlichkeit zu stellen.

Ich werde meinen Beruf mit Gewissenhaftigkeit und Würde ausüben. Die Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit meiner Patienten soll oberstes Gebot meines Handelns sein.

Ich werde alle mir anvertrauten Geheimnisse auch über den Tod des Patienten hinaus wahren.

Ich werde mit allen meinen Kräften die Ehre und die edle Überlieferung des ärztlichen Berufes aufrechterhalten und bei der Ausübung meiner ärztlichen Pflichten keinen Unterschied machen weder nach Religion, Nationalität, Rasse noch nach Parteizugehörigkeit oder sozialer Stellung.

Ich werde jedem Menschenleben von der Empfängnis an Ehrfurcht entgegenbringen und selbst unter Bedrohung meine ärztliche Kunst nicht in Widerspruch zu den Geboten der Menschlichkeit anwenden.

Ich werde meinen Lehrern und Kollegen die schuldige Achtung erweisen. Dies alles verspreche ich feierlich auf meine Ehre.“

§ 1: Berufsausübung

(1) Der Arzt dient der Gesundheit des einzelnen Menschen und des gesamten Volkes. Der ärztliche Beruf ist kein Gewerbe. Er ist seiner Natur nach ein freier Beruf. Der ärztliche Beruf verlangt, daß der Arzt seine Aufgabe nach seinem Gewissen und nach den Geboten der ärztlichen Sitte erfüllt.

(2) Aufgabe des Arztes ist es, das Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen sowie Leiden zu lindern. Der Arzt übt seinen Beruf nach den Geboten der Menschlichkeit aus. Er darf keine Grundsätze anerkennen und keine Vorschriften oder Anweisungen beachten, die mit seiner Aufgabe nicht vereinbar sind oder deren Befolgung er nicht verantworten kann.

(3) Der Arzt ist verpflichtet, seinen Beruf gewissenhaft auszuüben und dem ihm im Zusammenhang mit dem Beruf entgegengebrachten Vertrauen zu entsprechen.

(4) Der Arzt muß sich vor der Durchführung klinischer Versuche am Menschen oder der epidemiologischen Forschung mit personenbezogenen Daten durch eine bei der Ärztkammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.

Anm. d. Verf.:

§ 1 Abs. 4 der Berufsordnung für die Deutschen Ärzte wurde auf dem 91. Deutschen Ärztetag im Mai 1988 von einer „Sollvorschrift“ in eine „Mußvorschrift“ umgeändert. (§ 1 der Berufsordnung für die Deutschen Ärzte ist in der neuen Fassung abgedruckt.)

(5) Die Erzeugung von menschlichen Embryonen zu Forschungszwecken sowie der Centrifugentransfer an Embryonen sind verboten. Grundsätzlich verboten ist auch die Forschung an menschlichen Embryonen. Der Arzt muß sich vor der Durchführung der Forschung mit vitalen menschlichen Gameten und lebendem embryonalen Gewebe durch eine bei der Ärztekammer oder bei einer medizinischen Fakultät gebildete Ethik-Kommission über die mit seinem Vorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen beraten lassen.

(6) Bei durchzuführenden Beratungen nach den Absätzen (4) und (5) ist die Deklaration des Weltärztebundes von 1964 (Helsinki) in der revidierten Fassung von 1975 (Tokio) und von 1983 (Venedig) zugrunde zu legen.

(7) Der Arzt ist verpflichtet, sich über die für die Berufsausübung geltenden Vorschriften zu unterrichten und sie zu beachten.

(8) Der Arzt darf seinen Beruf nicht im Umherziehen ausüben. Er darf individuelle ärztliche Beratung oder Behandlung weder brieflich noch in Zeitungen oder Zeitschriften noch im Fernsehen oder Tonrundfunk durchführen.

(9) Der Arzt ist in der Ausübung seines Berufes frei. Er kann die ärztliche Behandlung ablehnen, insbesondere dann, wenn er der Überzeugung ist, daß das notwendige Vertrauensverhältnis zwischen ihm und dem Patienten nicht besteht. Seine Verpflichtung, in Notfällen zu helfen, bleibt hiervon unberührt.

(10) Ärzte sollen sich in der Regel nur durch Ärzte des gleichen Gebietes vertreten lassen.

§ 2: Schweigepflicht

(1) Der Arzt hat über das, was ihm in seiner Eigenschaft als Arzt anvertraut oder bekannt geworden ist, zu schweigen. Dazu gehören auch schriftliche Mitteilungen des Patienten, Aufzeichnungen über Patienten, Röntgenaufnahmen und sonstige Untersuchungsbefunde.

(2) Der Arzt hat die Pflicht zur Verschwiegenheit auch seinen Familienangehörigen gegenüber zu beachten.

(3) Der Arzt hat seine Mitarbeiter und die Personen, die zur Vorbereitung auf den Beruf an der ärztlichen Tätigkeit teilnehmen, über die gesetzliche Pflicht zur Verschwiegenheit zu belehren und dieses schriftlich festzuhalten.

(4) Der Arzt ist zur Offenbarung befugt, soweit er von der Schweigepflicht entbunden worden ist oder soweit die Offenbarung zum Schutze eines höheren Rechtsgutes erforderlich ist. Gesetzliche Aussage- und Anzeigepflichten bleiben unberührt.

(5) Der Arzt ist auch dann zur Verschwiegenheit verpflichtet, wenn er im amtlichen oder privaten Auftrag eines Dritten tätig wird, es sei denn, daß dem Betroffenen vor der Untersuchung oder Behandlung bekannt ist oder eröffnet wurde, inwieweit die von dem Arzt getroffenen Feststellungen zur Mitteilung an Dritte bestimmt sind.

(6) Wenn mehrere Ärzte gleichzeitig oder nacheinander denselben Patienten untersuchen oder behandeln, so sind sie untereinander von der Schweigepflicht insoweit befreit, als das Einverständnis des Patienten anzunehmen ist.

(7) Zum Zwecke der wissenschaftlichen Forschung und Lehre dürfen der Schweigepflicht unterliegende Tatsachen und Befunde nur soweit mitgeteilt werden, als dabei die Anonymität des Patienten gesichert ist oder dieser ausdrücklich zustimmt.

§ 3: Zusammenarbeit der Ärzte

(1) Der Arzt ist zu kollegialer Zusammenarbeit mit denjenigen Ärzten verpflichtet, die gleichzeitig oder nacheinander denselben Patienten behandeln.

(2) Der Arzt ist verpflichtet, einen weiteren Arzt hinzuziehen oder den Patienten an einen anderen Arzt zu überweisen, wenn dies nach seiner ärztlichen Erkenntnis angezeigt erscheint und der Patient einverstanden oder sein Einverständnis anzunehmen ist.

Den Wunsch des Patienten oder seiner Angehörigen, einen weiteren Arzt zuzuziehen oder einem anderen Arzt überwiesen zu werden, soll der behandelnde Arzt in der Regel nicht ablehnen.

(3) Überweist der Arzt den Patienten an einen anderen Arzt, so hat er ihm die erhobenen Befunde zu übermitteln und ihn über die bisherige Behandlung zu informieren, es sei denn, daß der Patient etwas anderes bestimmt. Dies gilt insbesondere auch bei der Krankenhauszuweisung und Krankenhausentlassung. Originalunterlagen sind zurückzugeben.

§ 4: Verpflichtung zur Weiterbildung

Der zur Weiterbildung ermächtigte Arzt hat im Rahmen der gegebenen Möglichkeiten einen ärztlichen Mitarbeiter unbeschadet dessen Pflicht, sich selbst um eine Weiterbildung zu bemühen, in dem gewählten Weiterbildungsgang nach Maßgabe der Weiterbildungsordnung weiterzubilden.

§ 5: Erhaltung des ungeborenen Lebens

Der Arzt ist grundsätzlich verpflichtet, das ungeborene Leben zu erhalten. Der Schwangerschaftsabbruch unterliegt den gesetzlichen Bestimmungen. Der Arzt kann nicht gegen sein Gewissen gezwungen werden, einen Schwangerschaftsabbruch vorzunehmen.

§ 6: Sterilisationen

Sterilisationen sind aus medizinischen, genetischen oder sozialen Gründen zulässig.

§ 6a: In-vitro-Fertilisation, Embryotransfer

Die künstliche Befruchtung einer Eizelle außerhalb des Mutterleibes und die anschließende Einführung des Embryos in die Gebärmutter ist als Maßnahme zur Behandlung der Sterilität eine ärztliche Tätigkeit und nur im Rahmen der von der Ärztekammer als Bestandteil der Berufsordnung beschlossenen Richtlinien¹⁾ zulässig.

Jeder Arzt, der diese Maßnahme durchführen will und für sie die Gesamtverantwortung trägt, hat sein Vorhaben der Ärztekammer anzuzugeben. Diese muß prüfen, ob die berufsrechtlichen Anforderungen erfüllt sind.

Kein Arzt kann gegen seinen Willen verpflichtet werden, an einer In-vitro-Fertilisation oder einem Embryotransfer mitzuwirken.

§ 7: Fortbildung

(1) Der Arzt, der seinen Beruf ausübt, ist verpflichtet, sich beruflich fortzubilden und sich dabei über die für seine Berufsausübung jeweils geltenden Bestimmungen zu unterrichten.

(2) Geeignete Mittel der Fortbildung sind insbesondere:

a) Teilnahme an allgemeinen oder besonderen Fortbildungsveranstaltungen (Kongresse, Seminare, Übungsgruppen, Kurse, Kolloquien).

b) Klinische Fortbildung (Vorlesungen, Visiten, Demonstrationen und Übungen).

c) Studium der Fachliteratur.

d) Inanspruchnahme audiovisueller Lehr- und Lernmittel.

(3) Der Arzt hat in dem Umfang von den aufgezeigten Fortbildungsmöglichkeiten Gebrauch zu machen, wie es zur Erhaltung und Entwicklung der zur Ausübung seines Berufs erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist.

(4) Der Arzt muß eine den Absätzen (1) bis (3) entsprechende Fortbildung gegenüber der Ärztekammer in geeigneter Form nachweisen können.

§ 8: Haftpflichtversicherung

Der Arzt ist verpflichtet, sich hinreichend gegen Haftpflichtansprüche im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit zu versichern.

§ 9: Ausübung der Praxis

(1) Die Ausübung des ärztlichen Berufes in eigener Praxis ist an die Niederlassung gebunden. Dies ist durch ein Praxisschild entsprechend § 27 kenntlich zu machen. Ort und Zeitpunkt der Niederlassung sowie jede Veränderung hat der Arzt der Ärztekammer unverzüglich mitzuteilen.

(2) Dem Arzt ist es nicht gestattet, an mehreren Stellen Sprechstunden abzuhalten. Die Ärztekammer kann, soweit es die Sicherstellung der ärztlichen Versorgung der Bevölkerung erfordert, die Genehmigung für Zweigpraxis (Sprechstunde) erteilen.

(3) Der Arzt ist verpflichtet, seine Sprechstunde nach den örtlichen und fachlichen Gegebenheiten seiner Praxis festzusetzen und die Sprechstunden auf einem Praxisschild bekanntzugeben.

¹⁾ Die Richtlinien zur Durchführung von In-vitro-Fertilisation (IVF) und Embryotransfer (ET) als Behandlungsmethode der menschlichen Sterilität wurden im Hef. 22 vom 29. Mai 1983 des „Deutschen Ärzteblattes“ auf den Seiten 1691-1698 veröffentlicht.

- (5) Die Praxis eines verstorbenen Arztes kann zugunsten seiner Witwe oder eines unterhaltsberechtigten Angehörigen in der Regel bis zur Dauer von drei Monaten nach dem Ende des Kalenderjahres durch einen anderen Arzt fortgesetzt werden.
- (6) Die Beschäftigung eines ärztlichen Mitarbeiters setzt die Leitung der Praxis durch den niedergelassenen Arzt voraus. Sie ist der Ärztekammer anzuzeigen.

§ 18: Verbot der Zuweisung gegen Entgelt

Dem Arzt ist es nicht gestattet, für die Zuweisung von Patienten oder Untersuchungsmaterial ein Entgelt oder andere Vorteile sich versprechen oder gewähren zu lassen oder selbst zu gewähren.

§ 19: Gemeinsame Ausübung ärztlicher Tätigkeit

Der Zusammenschluß von Ärzten zur gemeinsamen Ausübung des Berufes, zur gemeinschaftlichen Nutzung von Praxisräumen, diagnostischen und therapeutischen Einrichtungen ist der Ärztekammer anzuzeigen.

Bei allen Formen gemeinsamer Berufsausübung muß die freie Arztwahl gewährleistet bleiben.

§ 20: Ärztlicher Notfalldienst

(1) Der niedergelassene Arzt ist verpflichtet, am Notfalldienst teilzunehmen. Auf Antrag eines Arztes kann aus schwerwiegenden Gründen eine Befreiung vom Notfalldienst ganz, teilweise oder vorübergehend erteilt werden.

Dies gilt insbesondere:

1. wenn er wegen körperlicher Behinderung hierzu nicht in der Lage ist,
2. wenn ihm aufgrund besonders belastender familiärer Pflichten die Teilnahme nicht zuzumuten ist,
3. wenn er an einem klinischen Bereitschaftsdienst mit Notfallversorgung teilnimmt

(2) Für die Einrichtung und Durchführung eines Notfalldienstes im einzelnen sind die von der Ärztekammer erlassenen Richtlinien²⁾ maßgebend. Die Verpflichtung zur Teilnahme am Notfalldienst gilt für den festgelegten Notfalldienstbereich.

(3) Die Einrichtung eines Notfalldienstes entbindet den behandelnden Arzt nicht von seiner Verpflichtung, für die Betreuung seiner Patienten in dem Umfang Sorge zu tragen, wie es deren Krankheitszustand erfordert.

(4) Der Arzt hat sich auch für den Notfalldienst fortzubilden, wenn er gemäß Absatz (1) nicht auf Dauer von der Teilnahme am Notfalldienst befreit ist. § 7 gilt sinngemäß.

§ 21: Werbung und Anpreisung³⁾

(1) Jegliche Werbung und Anpreisung ist dem Arzt untersagt. Insbesondere ist es standesunwürdig:

- a) öffentliche Danksagungen oder anpreisende Veröffentlichungen zu veranlassen oder zuzulassen,
- b) Arzneimittel, Heilmittel oder Verfahren der Krankheitserkennung und -behandlung durch Veröffentlichung in Wort und Ton, Schrift und Bild in einer Weise zu behandeln, die geeignet ist, für die eigene Praxis zu werben.

(2) Dem Arzt ist auch jede mittelbare Werbung verboten, indem er Sanatorien, Institute, Kliniken oder andere Unternehmen veranlaßt, unter seinem oder unter Hinweis auf seinen Namen für ihre Heilmittel, Heilmethoden oder Heilerfolge zu werben. Der Arzt ist verpflichtet, bei derartiger Werbung, die ohne seine Mitwirkung erfolgt ist, auf das betreffende Unternehmen einzuwirken, damit eine Werbung in der durch diese Berufsordnung für unzulässig erklärten Weise unterbleibt.

Als mittelbare Werbung sind solche Anzeigen und Ankündigungen nicht anzusehen, in denen ein Sanatorium, Institut oder eine Klinik neben dem Hauptindikationsgebiet lediglich zutreffendenfalls den ärztlichen Inhaber oder den leitenden Arzt mit seinem Namen und seiner Arztbezeichnung angibt. Diese Aus-

nahme liegt nicht vor, wenn sich aus den Umständen des Einzelfalles ergibt, daß der Arzt die Bezeichnung als Sanatorium, Institut oder Klinik zum Zwecke der Umgehung des Werbeverbotes für seine Tätigkeit benutzt. Ein solches Verhalten ist verbotene Werbung nach Absatz 1 Satz 1.

(3) Standesunwürdig ist es auch, eine anerkannte Weiterbildung in einem Gebiet, Teilgebiet oder Bereich auf dem Praxisschild anzuzeigen, wenn der Arzt in diesem Gebiet, Teilgebiet oder Bereich nicht tätig ist.

(4) Der Arzt darf nicht dulden, daß Berichte und Bildberichte mit werbendem Charakter über seine ärztliche Tätigkeit angefertigt und mit Verwendung seines Namens oder seiner Anschrift veröffentlicht werden.

(5) In Veröffentlichungen ist der Arzt zu verantwortungsbewußter Objektivität verpflichtet.

§ 21a: Information unter Ärzten

Ärzte dürfen andere Ärzte über ihr Leistungsangebot informieren. Die Information muß räumlich auf ein angemessenes Einzugsgebiet um den Ort der Niederlassung begrenzt und auf eine Ankündigung der eigenen Leistungsbereitschaft sein. Jede werbende Herausstellung der eigenen Tätigkeit ist untersagt.

Derartige Hinweise dürfen grundsätzlich nicht häufiger als einmal im Jahr erfolgen. Für die Ankündigung nach Niederlassung oder Zulassung gilt § 26 Abs. 1 Satz 1 entsprechend.

§ 22: Arzt und Öffentlichkeit

Die Mitwirkung des Arztes an aufklärenden Veröffentlichungen medizinischen Inhalts in Presse, Funk und Fernsehen ist zulässig, wenn und soweit die Mitwirkung des Arztes auf sachliche Information begrenzt und die Person des Arztes nicht werbend herausgestellt wird.

§ 23: Arzt und Nichtarzt

(1) Dem Arzt ist nicht gestattet, zusammen mit Personen, die weder Ärzte sind noch zu seinen berufsmäßig tätigen Mitarbeitern gehören, zu untersuchen oder zu behandeln. Er darf diese auch nicht als Zuschauer bei ärztlichen Verrichtungen zulassen. Personen, welche sich in der Ausbildung zum ärztlichen Beruf oder einem medizinischen Assistenzberuf befinden, und Angehörige von Patienten, für deren Anwesenheit eine ärztliche Begründung besteht, werden hiervon nicht betroffen.

(2) Ein unzulässiges Zusammenwirken im Sinne von Absatz 1 liegt nicht vor, wenn der Arzt zur Erzielung des Heilerfolges am Patienten nach den Regeln der ärztlichen Kunst die Mitwirkung des Nichtarztes für notwendig hält und die Verantwortungsbereiche von Arzt und Nichtarzt klar erkennbar voneinander getrennt bleiben.

(3) Der Arzt darf sich durch einen Nichtarzt weder vertreten lassen noch eine Krankenbehandlung oder Untersuchung durch einen Nichtarzt mit seinem Namen decken.

§ 24: Verordnungen und Empfehlungen von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln

(1) Dem Arzt ist es nicht gestattet, für die Verordnung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln von dem Hersteller oder Händler eine Vergütung oder sonstige wirtschaftliche Vergünstigungen zu fordern oder anzunehmen.

(2) Der Arzt darf Ärztemuster nicht gegen Entgelt weitergeben.

(3) Der Arzt darf einer mißbräuchlichen Anwendung seiner Verschreibungen keinen Vorschub leisten.

(4) Dem Arzt ist nicht gestattet, Patienten ohne hinreichenden Grund an bestimmte Apotheken oder Geschäfte zu verweisen oder mit Apotheken oder Geschäften zu vereinbaren, daß Arznei-, Heil- oder Hilfsmittel unter Decknamen oder unklaren Bezeichnungen verordnet werden. Der Arzt soll bei der Verordnung von Heil- oder Hilfsmitteln ohne sachlich gebotenen Grund keine Erzeugnisse bestimmter Hersteller nennen.

(5) Der Arzt soll an der Bekämpfung des Heilmittelschwindels mitwirken.

(6) Die Tätigkeit ärztlich-wissenschaftlicher Mitarbeiter der Industrie soll sich auf eine fachliche Information von Ärzten über Wirkung und Anwendungsweise von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln beschränken. Es ist diesen Ärzten nicht gestattet, bei Apothekern, Händlern oder anderen Nichtärzten um Besetzungen zu werben.

²⁾ Die Empfehlungen zu „Richtlinien für den ärztlichen Notfalldienst“ wurden in Heft 29/78 des „Deutschen Ärzteblattes“ vom 20. Juli 1978, auf den Seiten 1681–1684 veröffentlicht.

³⁾ Die „Richtlinien für die publizistische Tätigkeit von Ärzten“ wurden in Heft 2/79 des „Deutschen Ärzteblattes“ vom 11. Januar 1979, auf den Seiten 112–113 veröffentlicht.

(7) Der Arzt soll ihm aus seiner Verordnungstätigkeit bekanntwerdende Arzneimittelnebenwirkungen der Arzneimittelkommission mitteilen.

§ 25: Begutachtung von Arznei-, Heil- und Hilfsmitteln

(1) Dem Arzt ist es nicht gestattet, über Arznei-, Heil- und Hilfsmittel, Körperpflegemittel oder ähnliche Waren, Werbevorträge zu halten, Gutachten oder Zeugnisse auszustellen, die zur Werbung bei Laien verwendet werden sollen. Der Arzt hat eine solche Verwendung seiner Gutachten und Zeugnisse dem Empfänger ausdrücklich zu untersagen.

(2) Dem Arzt ist es verboten, seinen Namen in Verbindung mit einer ärztlichen Berufsbezeichnung in unlauterer Weise für gewerbliche Zwecke, z. B. für einen Firmentitel oder zur Bezeichnung eines Mittels herzugeben.

§ 25a: Arzt und Industrie

(1) Soweit Ärzte Leistungen für die Hersteller von Arznei-, Heil-, Hilfsmittel oder medizinisch-technischen Geräten erbringen (z. B. bei der Entwicklung, Erprobung und Begutachtung), darf das hierfür bestimmte Honorar einen angemessenen Umfang nicht überschreiten und muß der erbrachten Leistung entsprechen.

(2) Dem Arzt ist es untersagt, Werbegaben aller Art von solchen Herstellern entgegenzunehmen. Dies gilt nicht für solche Gegenstände, welche lediglich einen Gebrauchswert für die berufliche Tätigkeit des Arztes darstellen.

(3) Bei Informationsveranstaltungen solcher Hersteller hat der Arzt zu berücksichtigen, daß alleine der Informationszweck im Vordergrund bleibt und ihm keine unangemessene Aufwendung für Bewirtung und vergleichbare Vorteile (z. B. Reisaufwendungen) entgegengebracht werden.

§ 26: Anzeigen und Verzeichnisse

(1) Anzeigen in Zeitungen über die Niederlassung oder Zulassung dürfen außer der Anschrift der Praxis nur die für die Schilder des Arztes gestatteten Angaben enthalten und nur dreimal in der gleichen Zeitung innerhalb der ersten 2 Monate nach der Niederlassung oder nach der Aufnahme der Kassenpraxis veröffentlicht werden. Weitere Veröffentlichungen über die Niederlassung oder Zulassung sind untersagt.

(2) Im übrigen sind Anzeigen nur in den Zeitungen bei längerer Abwesenheit von der Praxis oder Krankheit sowie bei der Verlegung der Praxis und bei der Änderung der Sprechstundenzeit oder der Fernsprechnummer gestattet. Derartige Anzeigen dürfen höchstens zweimal veröffentlicht werden.

(3) Form und Inhalt dieser Zeitungsanzeigen müssen sich nach den örtlichen Gepflogenheiten richten.

(4) Ärzte dürfen sich, abgesehen von amtlichen Verzeichnissen, nicht in Verzeichnisse mit werbendem Charakter aufnehmen lassen.

§ 27: Praxisschilder

(1) Der Arzt hat auf seinem Praxisschild seinen Namen und die Bezeichnung als Arzt oder eine Arztbezeichnung nach der Wei-

terbildungsordnung anzugeben und Sprechstunden anzukündigen. Das Schild darf Zusätze über medizinische akademische Grade, ärztliche Titel, Privatwohnung und Fernsprechnummern sowie einen Zusatz über die Zulassung zu Krankenkassen enthalten. Andere akademische Grade dürfen nur in Verbindung mit der Fakultätsbezeichnung genannt werden.

(2) Die Bezeichnung „Professor“ darf geführt werden, wenn sie auf Vorschlag der medizinischen Fakultät (Fachbereich) durch das entsprechende Landesministerium verliehen worden ist.

Dasselbe gilt für die von einer ausländischen medizinischen Fakultät einer wissenschaftlichen Hochschule verliehenen Bezeichnung „Professor“, wenn sie nach amtlicher Auskunft der deutschen Bezeichnung gleichwertig ist.

(3) Die nach Abs. 2 Satz 2 fühdbare im Ausland erworbene Bezeichnung ist in der Fassung der ausländischen Verleihungsurkunde zu führen.

(4) Ärzte, die ihren Beruf in einer Gemeinschaftspraxis ausüben, haben dies mit dem Zusatz „Gemeinschaftspraxis“ anzuzeigen.

(5) Das Führen anderer Zusätze ist untersagt.

§ 28: Anbringung der Schilder

(1) Das Praxisschild soll der Bevölkerung die Praxis des Arztes anzeigen. Es darf nicht in aufdringlicher Form gestaltet und angebracht sein und das übliche Maß (etwa 35 x 50 cm) nicht überschreiten.

(2) Bei Vorliegen besonderer Umstände, z. B. bei versteckt liegenden Praxiseingängen, darf der Arzt mit Zustimmung der Ärztekammer weitere Arztschilder anbringen.

(3) Bei Verlegung der Praxis kann der Arzt an dem Haus, aus dem er fortgezogen ist, bis zur Dauer eines halben Jahres ein Schild mit einem entsprechenden Vermerk anbringen.

(4) Schilder an der Privatwohnung des Arztes sollen den sonst bei Privatwohnungen üblichen Schildern entsprechen.

§ 29: Ankündigung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken und Stempeln

Für die Ankündigung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken und Stempeln gelten die Bestimmungen des § 27 sinngemäß. Krankenhausärzte dürfen ihre Dienstbezeichnung auf Briefbogen, Rezeptvordrucken, Stempeln und Privatrechnungen angeben.

§ 30: Freier Dienstleistungsverkehr im Rahmen der Europäischen Gemeinschaft

Diese Berufsordnung gilt auch für Ärzte, die im Geltungsbereich dieser Berufsordnung nur vorübergehend Dienstleistungen in ihrem Beruf erbringen und Staatsangehörige eines anderen Mitgliedstaates der Europäischen Gemeinschaft sind.

§ 31: Übergangsbestimmungen

Wer bei Inkrafttreten dieser Änderung die Bezeichnung „Professor“ führt, darf dies auch weiterhin, wenn die Bezeichnung von einer deutschen Behörde verliehen worden ist. Für die im Ausland erworbene Bezeichnung „Professor“ gilt die in § 27 (2) getroffene Regelung auch für die vor Inkrafttreten dieser Vorschrift geführten Bezeichnungen.

D. 2. BELGICA.

TEXTO 1.

"6 juin 1960.- Arrêté royal relatif à la fabrication, à la preparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation, Ministère de la Santé Publique et de la Famille, M. B. 22 juin 1960.".

Resolución real del 6 de junio de 1960, relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación, del Ministerio de Sanidad Pública y de la Familia, Boletín Ministerial, 22 de junio de 1960.

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE.

MINISTERIE VAN VOLKSGEZONDHEID
EN VAN HET GEZIN.

6 JUIN 1960 - Arrêté royal relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation. (M.B. 22 juin 1960).

6 JUNI 1960. - Koninklijk besluit betreffende de fabricage, de bereiding en distributie in het groot en de terhandstelling van geneesmiddelen. (B.S. 22 juni 1960).

Modifications :

Wijzigingen :

Errata : M.B. 22 juin 1960

Errata : B.S. 22 juni 1960

A.R. 6 décembre 1960 - M.B. 13 décembre 1960

K.B. 6 december 1960 - B.S. 13 december 1960

A.R. 10 février 1961 - M.B. 16 février 1961

K.B. 10 februari 1961 - B.S. 16 februari 1961

A.R. 12 juin 1962 - M.B. 14 juin 1962

K.B. 12 juni 1962 - B.S. 14 juni 1962

A.R. 20 novembre 1962 - M.B. 27 novembre 1962

K.B. 20 november 1962 - B.S. 27 november 1962

A.R. 5 juin 1964 - M.B. 18 juin 1964

K.B. 5 juni 1964 - B.S. 18 juni 1964

A.R. 26 août 1964 - M.B. 2 octobre 1964

K.B. 26 augustus 1964 - B.S. 2 oktober 1964

A.R. 10 octobre 1966 - M.B. 11 octobre 1966

K.B. 10 oktober 1966 - B.S. 11 oktober 1966

A.R. 21 février 1967 - M.B. 2 mars 1967

K.B. 21 februari 1967 - B.S. 2 maart 1967

A.R. 16 octobre 1967 - M.B. 2 décembre 1967

K.B. 16 oktober 1967 - B.S. 2 december 1967

A.R. 12 décembre 1969 - M.B. 22 janvier 1970

K.B. 12 december 1969 - B.S. 22 januari 1970

A.R. 18 décembre 1970 - M.B. 27 janvier 1971

K.B. 18 december 1970 - B.S. 27 januari 1971

A.R. 21 février 1977 - M.B. 26 mars 1977

K.B. 21 februari 1977 - B.S. 26 maart 1977

A.R. 12 décembre 1977 - M.B. 10 mars 1978

K.B. 12 december 1977 - B.S. 10 maart 1978

A.R. 13 janvier 1983 - M.B. 8 mars 1983

K.B. 13 januari 1983 - B.S. 8 maart 1983

A.R. 1er août 1985 - M.B. 7 septembre 1985.

K.B. 1 augustus 1985 - B.S. 7 september 1985

A.R. 5 novembre 1985 - M.B. 28 janvier 1986

K.B. 5 november 1985 - B.S. 28 januari 1986

A.R. 29 janvier 1987 - M.B. 4 avril 1987

K.B. 29 januari 1987 - B.S. 4 april 1987

A.R. 27 juin 1988 - M.B. 10 septembre 1988

K.B. 27 juni 1988 - B.S. 10 september 1988

A.R. 14 août 1989 - M.B. 13 octobre 1989.

K.B. 14 augustus 1989 - B.S. 13 oktober 1989.

BAUDOUIN, ROI DES BELGES

BOUDEWIJN, KONING DER BELGEN,

A tous, présents et à venir, Salut.

Aan allen, tegenwoordigen en toekomstenden,
Heil.

Vu la loi du 12 mars 1818 réglant tout ce qui est relatif à l'exercice des différentes branches de l'art de guérir;

Gelet op de wet van 12 maart 1818 tot regeling van al wat het uitoefenen der verschillende takken der geneeskunde betreft;

Vu la loi du 9 juillet 1858 ayant pour objet l'introduction d'une nouvelle pharmacopée officielle, modifiée par la loi du 4 août 1890;

Vu la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques;

Considérant d'une part, que des mesures s'imposent pour réglementer la production et la distribution des sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits et solutés de perfusion et transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles et matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, ainsi que du matériel de substitution ou de prothèse interne;

Considérant, d'autre part, les nombreux arrêtés actuellement en vigueur et se rapportant déjà à la production et à la distribution des médicaments;

Considérant qu'il est préférable, dans un but de coordination et d'harmonisation, de grouper en un seul arrêté un maximum de dispositions réglementaires;

Vu l'avis du Premier Ministre, en date du 27 novembre 1959;

Vu l'avis du Conseil d'Etat;

Sur la proposition de Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille et de Notre Ministre des Affaires Economiques;

NOUS AVONS ARRETE ET ARRETONS :

Gelet op de wet van 9 juli 1858 op de invoering van een nieuwe officiële pharmacopée gewijzigd bij de wet van 4 augustus 1890;

Gelet op de wet van 24 februari 1921, betreffende het verhandelen van giftstoffen, slaap- en verdoovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica;

Overwegende, enerzijds, dat maatregelen dienen getroffen om de produktie en de distributie van sera, vaccins, antigenen, microbiische therapeutische bereidingen, perfusie- en transfusie, produkten- en oplossingen, heilkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen en steriel perfusie-, transfusie of drainagematerieel, alsmede materieel voor vervanging en inwendige prothese te reglementeren;

Gelet, anderzijds, op de talrijke thans van kracht zijnde besluiten, die reeds betrekking hebben op de produktie en de distributie van de geneesmiddelen;

Overwegende dat het, met het oog op de coördinatie en harmoniëring verkieslijk is het maximaal aantal verordeningen in een enkel besluit op te nemen;

Gelet op het advies van de Eerste Minister, van 27 november 1959;

Gelet op het advies van de Raad van State;

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin en van Onze Minister van Economische Zaken,

**HEBBEN WIJ BESLOTEN EN BESLUITEN
WIJ :**

CHAPITRE I - DEFINITIONS

Article 1er. Pour l'application du présent arrêté, il y a lieu d'entendre par :

1° (médicament, toute substance ou composition visée par l'article 1er de la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments modifié par la loi du 21 juin 1983.) - A.R. 1er août 1985 -.

A. - (abrogé par A.R. 1er août 1985).

B. - Sont également considérés comme médicaments :

a) Les désinfectants et antiseptiques, c'est-à-dire, tout produit destiné à détruire les germes pathogènes ou à en prévenir ou entraver le développement;

b) (abrogé par A.R. 1er août 1985)

c) Les produits diététiques obtenus par addition ou soustraction de substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence ou l'absence confère à ces produits des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique ou des propriétés de repas d'épreuve;

d) Les ligatures chirurgicales, c'est-à-dire tout fil stérile, de quelque nature que ce soit, utilisé en chirurgie;

e) Les pansements stériles, c'est-à-dire toute matière hydrophile ou cardée quelle qu'en soit la nature, présentée comme stérile;

HOOFDSTUK I - BEPALINGEN

Artikel 1. Voor de toepassing van dit besluit wordt verstaan onder :

1° (geneesmiddel, elke enkelvoudige of samengestelde substantie, bedoeld in artikel 1 van de wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964 gewijzigd bij de wet van 21 juni 1983.) - K.B. 1 augustus 1985 -.

A. - (opgeheven bij K.B. van 1 augustus 1985).

B. - Als geneesmiddelen worden eveneens beschouwd :

a) De ontsmettingsstoffen en antiseptica d.w.z. elk produkt bestemd om pathogene kiemen te vernietigen of de ontwikkeling ervan te voorkomen of te belemmeren;

b) (opgeheven bij K.B. van 1 augustus 1985)

c) De dieetprodukten bekomen door toevoeging of verwijdering van chemische of biologische stoffen die uit zichzelf geen voedingsmiddelen zijn, doch waarvan de aan- of afwezigheid aan voormelde produkten bepaalde in de diëtische therapie nagestreefde eigenschappen of eigenschappen van proefmaaltijden verleent;

d) De heelkundige hechtmiddelen, d.w.z. elke steriele draad van welke aard ook, die in de heelkunde gebruikt wordt;

e) De steriele verbandstoffen, d.w.z. elke hydrofiele of gekaarde stof, van welke aard ook die als kienvrij voorgesteld wordt;

- f) *(Le matériel stérile d'injection, de perfusion, de transfusion ou de drainage ainsi que les sondes et les catheters, c'est-à-dire tout récipients, tuyauterie, aiguille stiligoutte et tout objet présenté comme stérile et destiné à l'injection, à la perfusion, à la transfusion au drainage ainsi que tout matériel destiné aux interventions médicales et obstétricales présenté comme stérile). - A.R. 12 décembre 1969 -.*
- g) *Le matériel de substitution ou de prothèse interne, c'est-à-dire tout produit ou appareil quelle qu'en soit la nature, à l'exclusion des substances d'origine humaine, destiné à être introduit, de manière prolongée ou définitive, dans l'organisme, par un procédé chirurgical.*
- 2° *(Spécialité pharmaceutique : tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché ou distribué comme échantillon médical, sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier). - A.R. 20 novembre 1962 -.*
- 3° *Préparation antibiotique : toute composition contenant une ou plusieurs substances antibiotiques, quelle que soit la forme pharmaceutique sous laquelle elle est présentée;*
- 4° *Produit de charge : toute substance qui, n'étant pas médicaments, est associée à un médicament en vue d'en faciliter la préparation, la conservation ou l'emploi;*
- f) *(Het steriel injectie-, perfusie-, transfusie-, of drainagemateriaal alsmede de sonden en katheters, dat wil zeggen elk recipiënt, buizenstelsel, naald, druppelaar en elk voorwerp dat als kiemvrij voorgesteld wordt en voor de injectie, de perfusie, de transfusie of de drainage bestemd is, alsmede al het materiaal voor geneeskundige of obstetrische tussenkomsten bestemd, dat als kiemvrij voorgesteld wordt). - K.B. 12 december 1969 -.*
- g) *Het materieel voor vervanging of inwendige prothese, d.w.z. elk produkt of toestel, van welke aard ook, met uitzondering van de bestanddelen van menselijke oorsprong, bestemd om door een heelkundige bewerking gedurende geruime tijd of definitief in het organisme binnengebracht te worden.*
- 2° *(Farmaceutische specialiteit : elk vooraf bereid geneesmiddel dat, onder een speciale benaming en onder een bijzondere verpakking te koop geboden of als geneeskundig monster ter hand gesteld wordt). - K.B. 20 november 1962 -.*
- 3° *Antibiotisch preparaat : elke samenstelling die één of meer antibiotische bestanddelen bevat, onder welke farmaceutische vorm het ook wordt aangeboden;*
- 4° *Niet-actief bestanddeel : elk bestanddeel dat, hoewel het zelf geen geneesmiddel is, aan een geneesmiddel wordt toegevoegd om de bereiding, de bewaring of het gebruik ervan te vergemakkelijken;*

5° Pharmacopée : la pharmacopée officielle;

6° pharmacien d'officine : toute personne autorisée à pratiquer la pharmacie, qui gère effectivement soit une officine ouverte au public, soit une officine installée dans les établissements de soins ou dans les prisons;

7° Pharmacien d'industrie : toute personne autorisée à pratiquer la pharmacie et ayant pour mission la surveillance effective de la fabrication, de la préparation, de l'analyse des médicaments et le contrôle de leur conformité aux lois et règlements.

8° (Fabrication, préparation, distribution ou commerce en gros de médicaments : toutes opérations de fabrication, de préparation, de distribution ou de commerce pour autant qu'elles se fassent en gros, de médicaments sous forme pharmaceutique, à l'exclusion :

- des médicaments à usage humain, préparés par le pharmacien dans son officine et délivrés par lui au détail et sans publicité;
- des médicaments à usage vétérinaire, destinés à un animal ou à un petit nombre d'animaux, qui sont préparés extemporanément par le pharmacien dans son officine et délivrés par lui au détail et sans publicité) - A.R. 27 juin 1988.

CHAPITRE II - DES AUTORISATIONS

Art. 2. La fabrication, la préparation, le commerce et la distribution en gros de médicaments, ainsi que leur importation, soit en vue de la fabrication ou de la préparation dans le pays, soit en vue de la distribution ou de la vente en gros dans le pays, sont subordonnés à autorisation délivrée par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, indiquant les substances et préparations pour lesquelles elle est valable, ainsi que l'endroit où les opérations sont effectuées.

5° Pharmacopée : de officiële pharmacopée;

6° Officina-apotheker : ieder persoon die de vergunning bezit de farmacie te beoefenen en die werkelijk hetzij een voor het publiek toegankelijke officina, hetzij een in de verzorgingsinstellingen of in de gevangenissen ingerichte officina beheert;

7° Industrie-apotheker : ieder persoon die de vergunning bezit de farmacie te beoefenen en die tot opdracht heeft werkelijk toezicht te houden op de fabricage, de bereiding, de analyse van geneesmiddelen en hun conformiteit met de wetten en verordeningen te controleren;

8° (Fabricage, bereiding, distributie van of handel in geneesmiddelen in het groot : alle fabricage-, bereidings-, handels- of distributiebewerkingen, voor zover zij in het groot geschieden, van geneesmiddelen in farmaceutische vorm, met uitzondering van :

- de geneesmiddelen voor humaan gebruik die door de apotheker in zijn officina zijn bereid en door hem in detail en zonder reclame worden afgeleverd;
- de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, voor een dier of een klein aantal dieren bestemd, die ex tempore door de apotheker in zijn officina zijn bereid en door hem in detail en zonder reclame worden afgeleverd) - K.B. 27 juni 1988 -.

HOOFDSTUK II - VERGUNNINGEN

Art. 2. De fabricage, de bereiding, de distributie van- en de handel in geneesmiddelen in het groot, alsmede de invoer met het oog op de fabricage of de bereiding in het land of met het oog op de verkoop of de distributie in het groot aldaar, zijn onderworpen aan een vergunning, die de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin verleent en waarin vermeld zijn de stoffen en preparaten waarvoor zij geldig is, evenals de plaats waar de bewerkingen worden uitgevoerd.

Art. 3. § 1er. Pour obtenir l'autorisation de fabriquer, de préparer ou d'importer en vue d'une fabrication ou d'une préparation, des médicaments, le demandeur doit :

- 1° Adresser au Ministre de la Santé publique et de la Famille, une demande spécifiant les substances et préparations à mettre en oeuvre, la nature des opérations et l'endroit où celles-ci sont effectuées;
- 2° Etablir qu'il dispose des locaux, de l'outillage industriel et de l'appareillage scientifique appropriés;
- 3° (S'engager à vendre les médicaments qu'il fabrique, prépare ou importe aux personnes autorisées en vertu de l'article 4). - A.R. 5 juin 1964 -.
- 4° S'engager à en faire effectuer l'analyse et vérifier la conformité aux lois et règlements sur les médicaments ainsi que le prévoit l'article 15, 1° et 2°;
- 5° S'engager à rendre les locaux où ont lieu les opérations en tout temps accessibles aux agents visés à l'article 49;
- 6° S'engager à informer le Ministre, quinze jours à l'avance, de toute modification qu'il désirerait éventuellement apporter (aux 1°, 2° et 7°) - A.R. 16 octobre 1967 -.
- 7° (communiquer au Ministre de la Santé publique, à l'aide de formules établies par l'Inspection de la Pharmacie, les renseignements suivants, relatifs aux médicaments que le demandeur d'autorisation envisage de fabriquer, de préparer ou d'importer :

Art. 3. § 1. Om de vergunning te bekomen, geneesmiddelen te fabriceren, te bereiden of in te voeren met het oog op de fabricage of de bereiding, moet de aanvrager :

- 1° Aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin een aanvraag richten waarbij vermeld worden de te gebruiken stoffen en preparaten, de aard van de bewerkingen en de plaats waar zij verricht worden;
- 2° Het bewijs leveren dat hij over de gepaste lokalen, industriële outillage en wetenschappelijke toestellen beschikt;
- 3° (De verbintenis aangaan de geneesmiddelen die hij fabriceert, bereidt of invoert, te verkopen aan de personen, die de in artikel 4 bepaalde vergunning bekomen hebben). - K.B. 5 juni 1964 -.
- 4° De verbintenis aangaan de analyse en de controle op de conformiteit ervan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen te doen verrichten, zoals bepaald bij artikel 15, 1° en 2°;
- 5° de verbintenis aangaan de bij artikel 49 bedoelde ambtenaren te allen tijde toegang te verlenen tot de lokalen waar de bewerkingen verricht worden;
- 6° de verbintenis aangaan, vijftien dagen van te voren de Minister in kennis te stellen van de wijzigingen die hij eventueel (in 1°, 2° en 7°) wenst aan te brengen. - K.B. 16 oktober 1967 -.
- 7° (aan de Minister van Volksgezondheid, door middel van formulieren, die door de Farmaceutische Inspectie opgemaakt worden, de onderstaande inlichtingen mededelen betreffende de geneesmiddelen, die de vergunningaanvrager overweegt te fabriceren, te bereiden of in te voeren :

- a) la dénomination usuelle du médicament, si elle existe;
- b) la composition qualitative et quantitative;
- c) les méthodes analytiques;
- d) s'il y a lieu, les indications thérapeutiques et les doses usuelles.

Cette disposition n'est pas applicable aux médicaments soumis à la formalité de l'enregistrement) - A.R. 16 octobre 1967 -.

§ 2. Le détenteur d'autorisation est, à sa demande, délié par le Ministre de la Santé publique et de la Famille de l'engagement visé au § 1er, 3°, lorsqu'il résulte d'une décision judiciaire coulée en force de chose jugée :

- 1° soit que l'acheteur des médicaments a violé les obligations que lui imposait le contrat de fourniture de médicaments conclu avec lui;
- 2° soit que l'acheteur des médicaments a été condamné pour crimes ou délits contre la foi publique, contre la personne ou les propriétés du détenteur d'autorisation intéressé ou pour toutes infractions rejaillissant sur la probité commerciale de l'acheteur. - A.R. 10 février 1961 -.

Si la décision judiciaire n'est pas encore coulée en force de chose jugée, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, lorsque la commission médicale du ressort estime que l'approvisionnement de la population en médicaments est assurée, délier le détenteur d'autorisation de son engagement jusqu'à ce que la décision définitive intervienne.

- a) de gebruikelijke benaming van het geneesmiddel, indien er een bestaat;
- b) de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling;
- c) de analytische methoden;
- d) in voorkomend geval, de therapeutische aanwijzingen en de gebruikelijke doses.

Deze bepaling is niet van toepassing op de geneesmiddelen die aan de formaliteit van de registratie onderworpen zijn). - K.B. 16 oktober 1967 -.

§ 2. De vergunninghouder wordt op zijn verzoek door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin ontslagen van de verbintenissen bepaald in § 1, 3°, wanneer uit een in kracht van gewijsde gegane rechterlijke beslissing blijkt dat koper van de geneesmiddelen :

- 1° ofwel de verplichtingen die de met de vergunninghouder gesloten overeenkomst tot levering van geneesmiddelen hem oplegt, niet is nagekomen;
- 2° (ofwel veroordeeld werd) voor misdaden of wanbedrijven tegen de openbare trouw, de personen of de eigendommen van de belanghebbende vergunninghouder of voor alle overtredingen die afstralen op de handelseerlijkheid van de koper). - K.B. 10 februari 1961 -.

Ingeval de rechterlijke beslissing niet in kracht van gewijsde is gegaan, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, wanneer de geneeskundige commissie van het gebied oordeelt dat de geneesmiddelenvoorziening van de bevolking verzekerd is, de vergunninghouder van zijn verbintenis ontslaan totdat een eindbeslissing tot stand komt.

Le Ministre peut également le délier de son engagement à sa demande, lorsque le crédit de l'acheteur est ébranlé, à moins que la fourniture ne soit payée au comptant.

(Art. 3bis. Lorsque la demande d'autorisation concerne le traitement de médicaments à quelque stade que ce soit, par les radiations ionisantes, elle comporte les renseignements suivants :

- 1° les renseignements prévus à l'article 3, 1°, 5° et 6°;
- 2° une copie de l'autorisation détenue en application de l'article 5 de l'arrêté royal du 28 février 1963 portant règlement général de la protection de la population et des travailleurs contre le danger des radiations ionisantes;
- 3° la désignation du pharmacien chargé des analyses et du contrôle.

Ce pharmacien doit être :

- inscrit sur la liste des pharmaciens d'industrie;
- agréé en application de l'article 47 de l'arrêté royal du 28 février 1963 portant règlement général de la protection de la population et des travailleurs contre le danger des radiations ionisantes.) - A.R. 5 novembre 1985 -.

Art. 4. § 1er. Pour obtenir l'autorisation de faire le commerce ou la distribution en gros des médicaments, le demandeur doit :

De Minister kan de vergunninghouder op diens verzoek eveneens van zijn verbintenis ontslaan wanneer het krediet van de koper geschokt is, tenzij de levering contant wordt betaald.

(Art. 3bis. Wanneer de vergunningsaanvraag de behandeling betreft van geneesmiddelen, op om het even welk stadium, met ioniserende stralingen, bevat zij de volgende inlichtingen :

- 1° de inlichtingen voorzien bij het artikel 3, 1°, 5° en 6°;
- 2° een afschrift van de verkregen vergunning in toepassing van het artikel 5 van het koninklijk besluit van 28 februari 1963 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking en van de werknemers tegen het gevaar van ioniserende stralingen;
- 3° de aanduiding van de apotheker belast met de analyses en de controle.

Deze apotheker dient te zijn :

- ingeschreven op de lijst van de industrie-apothekers;
- erkend in toepassing van het artikel 47 van het koninklijk besluit van 28 februari 1963 houdende algemeen reglement op de bescherming van de bevolking en van de werknemers tegen het gevaar van ioniserende stralingen.) - K.B. 5 november 1985 -.

Art. 4. § 1. Om de vergunning te bekomen voor de handel in- of de verdeling van geneesmiddelen in het groot moet de aanvrager :

- 1° Adresser au Ministre de la Santé publique et de la Famille, une demande énonçant les catégories de médicaments pour lesquels il sollicite l'autorisation (ainsi que la région qu'il envisage de desservir) - A.R. 5 juin 1964 -.
 - 2° Etablir qu'il dispose de locaux suffisants et appropriés pour la parfaite conservation des médicaments qu'il détient;
 - 3° S'engager à vendre des médicaments à tous les pharmaciens d'officine;
 - 4° Lorsqu'il importe des médicaments tout conditionnés, en vue de la vente en gros dans le pays, s'engager à en faire effectuer l'analyse et vérifier la conformité aux lois et règlements sur les médicaments ainsi que le prévoit l'article 15, 2°;
 - (4°bis lorsqu'il importe des médicaments traités par les radiations ionisantes, copie de l'agrément des installations d'irradiation, délivré par l'autorité compétente du pays où a eu lieu ce traitement.) - A.R. 5 novembre 1985 -.
 - 5° S'engager à rendre les locaux dont question au 2°, en tout temps accessibles aux agents visés à l'article 49;
 - 6° S'engager à informer le Ministre quinze jours à l'avance de toute modification qu'il désirerait éventuellement apporter aux 1° et 2°; - A.R. 10 février 1961 -.
 - 7° (S'engager à participer à un rôle de garde établi par les organisations professionnelles des grossistes-répartiteurs pour la région qu'il dessert) - A.R. 5 juin 1964 -. (ou, si ces organisations restent en défaut, par le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions). - A.R. 21 février 1977 -.
- 1° Aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin een aanvraag richten met opgave van de soorten van geneesmiddelen, waarvoor vergunning wordt gevraagd (alsmede van de streek die hij voornemens is te bedienen) - K.B. 5 juni 1964 -.
 - 2° Het bewijs leveren dat hij over voldoende en gepaste lokalen beschikt voor de perfecte bewaring van de geneesmiddelen die hij onder zich heeft;
 - 3° De verbintenis aangaan geneesmiddelen te verkopen aan alle officina-apothekers;
 - 4° Wanneer hij geneesmiddelen onder verpakte vorm invoert met het oog op de verkoop in het groot in het land, de verbintenis aangaan de analyse en de controle op de conformiteit ervan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen te doen verrichten zoals bepaald bij artikel 15, 2°;
 - (4°bis wanneer hij geneesmiddelen behandeld met ioniserende stralingen, invoert, afschrift van de goedkeuring van de bestralingsinstallaties, afgeleverd door de bevoegde autoriteit van het land waar deze behandeling plaats vindt.) - K.B. 5 november 1985 -.
 - 5° De verbintenis aangaan de bij artikel 49 bedoelde ambtenaren te allen tijde toegang te verlenen tot de sub 2° bedoelde lokalen;
 - 6° De verbintenis aangaan vijftien dagen van te voren de Minister in kennis te stellen van de wijzigingen die hij (eventueel) in 1° en 2° wenst aan te brengen. - K.B. 10 februari 1961 -.
 - 7° (de verbintenis aangaan deel te nemen aan de wachttol die door de vakorganisaties van de groothandelaars-verdelers is bepaald voor de streek die hij bedient) - K.B. 5 juni 1964 - (of indien deze vakorganisaties in gebreke blijven, door de Minister die de Volksgezondheid onder zijn bevoegdheid heeft) - K.B. 21 februari 1977 -.

§ 2. Les dispositions de l'article 3, § 2, sont applicables à cette autorisation.

(§ 3. Les dispositions du § 1er ne sont toutefois pas applicables aux fabricants et préparateurs de médicaments pour autant qu'ils fournissent directement aux pharmaciens d'officine les spécialités pharmaceutiques qu'ils fabriquent ou préparent et qui ne font pas l'objet d'une prospection médicale). - A.R. 5 juin 1964 -.

Art. 5. Sauf les dispositions particulières prévues à l'article 23, la demande d'autorisation fait l'objet d'une enquête et d'un rapport dressé par un fonctionnaire-pharmacien, appartenant à l'inspection des pharmacies et désigné à cette fin par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Ce fonctionnaire peut, lors de l'enquête se faire assister par l'inspecteur des pharmacies de la circonscription et, le cas échéant, par tout autre agent de l'Etat.

Le fonctionnaire-rapporteur et ceux qui l'assistent peuvent visiter les locaux où la fabrication, la préparation la détention ou la manutention des médicaments par le demandeur d'autorisation doivent avoir lieu.

Le rapporteur communique les conclusions motivées de l'enquête au Ministre dans les trente jours suivant l'introduction de la demande et en transmet simultanément une copie au demandeur par lettre recommandée à la poste.

Art. 6. Si les conclusions tendent au rejet de la demande, le Ministre à la requête du demandeur, soumet le dossier à l'avis d'une commission consultative.

§ 2. Het bepaalde in artikel 3, § 2, is van toepassing op de vergunning.

(§ 3. Het bepaalde in § 1, is echter niet toepasselijk op de fabrikanten en bereiders van geneesmiddelen voor zover zij rechtstreeks aan de officina-apothekers de farmaceutische specialiteiten leveren welke zij fabriceren of bereiden en waarvoor geen medische prospectie gedaan wordt). - K.B. 5 juni 1964 -.

Art. 5. Behoudens de bijzondere bepalingen van artikel 23, wordt over de vergunningsaanvraag een onderzoek ingesteld en verslag uitgebracht door een ambtenaar-apotheker die tot de algemene inspectie der apotheken behoort en daartoe door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt aangewezen.

Die ambtenaar mag zich tijdens het onderzoek doen bijstaan door de inspecteur der apotheken van het gebied, en, zo nodig, door ieder ander lid van het Rijkspersoneel.

De ambtenaar-verslaggever en degenen die hem bijstaan, mogen de lokalen bezoeken waar de geneesmiddelen door de aanvrager van de vergunning moeten gefabriceerd, bereid, bewaard of bewerkt worden.

De verslaggever deelt de gemotiveerde conclusies van het onderzoek mede aan de Minister, binnen dertig dagen na het indienen van de aanvraag, en stuurt hiervan tegelijkertijd een ter post aangetekend afschrift aan de aanvrager.

Art. 6. Wordt tot de verwerping van de aanvraag geconcludeerd dan legt de Minister, op verzoek van de aanvrager, het dossier over aan het advies van een commissie van advies.

La requête doit, à peine de forclusion, être introduite par lettre recommandée à la poste, dans les quinze jours de la réception des conclusions du fonctionnaire.

Si les conclusions tendent à l'autorisation, le Ministre peut toutefois refuser celle-ci, après avoir pris préalablement l'avis de la commission consultative visée ci-dessus.

Art. 7. § 1er. La commission consultative est composée :

- 1° D'un président nommé par le Roi parmi les magistrats ou magistrats honoraires de l'Ordre judiciaire;
- 2° D'un directeur général de l'Administration de l'hygiène;
- 3° De l'inspecteur général des pharmacies;
- 4° (Un fonctionnaire appartenant à l'Institut d'assurance maladie invalidité) - A.R. 21 février 1967 -.
- 5° D'un fonctionnaire-pharmacien appartenant à l'inspection des pharmacies;
- 6° D'un fonctionnaire de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie;
- 7° D'un fonctionnaire appartenant à l'Institut national de recherches vétérinaires de l'Etat;
- 8° De six fabricants, préparateurs, importateurs ou commerçants en gros de médicaments, représentant les diverses activités professionnelles et choisis sur les listes doubles proposées par les organisations les plus représentatives; - M.B. 10 février 1961 -.

Op straffe van uitsluiting, moet het verzoek binnen vijftien dagen na ontvangst van de conclusies van de ambtenaar, bij een ter post aangetekend schrijven ingediend worden.

Wordt tot de vergunning geconcludeerd, dan kan de Minister ze echter weigeren, na vooraf het advies van de bovenbedoelde commissie van advies te hebben ingewonnen.

Art. 7. § 1. De commissie van advies bestaat uit :

- 1° Een voorzitter die de Koning uit de magistraten of ere-magistraten van de Rechterlijke Orde benoemt;
- 2° De Directeur-generaal van het Bestuur van volksgezondheid;
- 3° De inspecteur-generaal van de apotheken;
- 4° (Een ambtenaar die tot het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering behoort). - K.B. 21 februari 1967 -.
- 5° Een ambtenaar-apotheker, die tot de inspectie van de apotheken behoort;
- 6° Een ambtenaar die tot het Instituut voor hygiëne en epidemiologie behoort;
- 7° Een ambtenaar die tot het Rijksinstituut voor veeartsenijkundig onderzoek behoort;
- 8° Zes fabrikanten, bereiders, invoerders van of handelaars in (farmaceutische) producten in het groot, die de verschillende beroepswerkzaamheden vertegenwoordigen en gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten; - B.S. 10 februari 1961 -.

9° *De deux pharmaciens d'industrie et deux pharmaciens d'officine choisis sur des listes doubles proposées par les organisations professionnelles les plus représentatives;*

10° *De deux personnes ayant une expérience particulière dans la fabrication ou la préparation des sérums et vaccins;*

11° *D'un directeur de laboratoire agréé;*

12° *De deux fonctionnaires appartenant l'un à l'administration de l'industrie et l'autre à l'administration du commerce;*

Les membres visés sub. 4° à 12° sont nommés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille; le membre visé sub. 4° l'est sur la proposition du Ministre de la Prévoyance sociale, le membre visé sub. 7° sur la proposition du Ministre de l'Agriculture et les membres visés sub. 12° sur la proposition du Ministre des Affaires économiques.

§ 2. - *Le mandat des membres a une durée de six ans, il est renouvelable.*

§ 3. - *Il y a autant de membres suppléants que de membres effectifs; les membres suppléants sont nommés dans les mêmes conditions que les membres effectifs; le Roi nomme les suppléants des membres effectifs visés au § 1er, 2° et 3°. La personne nommée en remplacement d'un membre effectif ou suppléant de la commission achève le mandat de celui qu'elle remplace.*

9° *Twee industrie-apothekers en twee officina-apothekers die gekozen worden op de door de meest representatieve beroepsorganisaties voorgestelde dubbele lijsten;*

10° *Twee personen, die bijzonder ervaren zijn in de fabricage, en de bereiding van sera en vaccins;*

11° *Een directeur van een erkend laboratorium;*

12° *Twee ambtenaren van wie de ene tot het bestuur van de nijverheid en de andere tot dat van de handel behoort;*

De leden onder 4° tot 12° bedoeld worden door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin benoemd; de benoeming van het lid bedoeld onder 4° geschiedt op voordracht van de Minister van Sociale Voorzorg, die van het lid onder 7° op voordracht van de Minister van Landbouw en die van de leden bedoeld onder 12° op voordracht van de Minister van Economische Zaken.

§ 2. *Het mandaat van de leden duurt zes jaar, het kan vernieuwd worden.*

§ 3. *Er zijn evenveel plaatsvervangende als werkende leden; de plaatsvervangende leden worden onder dezelfde voorwaarden benoemd als de werkende leden. De Koning benoemt de plaatsvervangers van de sub. § 1°, 2° en 3° vermelde werkende leden. Hij die ter vervanging van een werkend of een plaatsvervangend lid van de commissie wordt benoemd, beëindigt het mandaat van diegene die hij vervangt.*

Art. 8. Sous réserve de l'approbation du Ministre de la Santé publique et de la Famille, la commission consultative fixe son règlement d'ordre intérieur et détermine le mode de son fonctionnement.

Art. 9. La commission donne son avis motivé dans les trente jours de l'introduction de la requête prévue à l'article 6, alinéa 1er, ou à la demande d'avis visée au dernier alinéa de cet article.

Art. 10. La décision motivée du Ministre est communiquée au requérant par lettre recommandée à la poste dans les nonante jours de la notification prescrite à l'article 5.

CHAPITRE III - DU PHARMACIEN D'INDUSTRIE

Art. 11. La fonction de pharmacien d'industrie ne peut être exercée que par un pharmacien inscrit sur une liste arrêtée et tenue à jour par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

La liste des pharmaciens d'industrie est publiée par la voie du *Moniteur belge*. A la fin de chaque année, les modifications qui y sont apportées dans le courant de cette année sont publiées de la même manière.

(Art. 12. § 1. Est inscrit à la liste prévue à l'article 11 quiconque justifie :

1° qu'il est porteur :

- a) soit du diplôme légal de pharmacien obtenu conformément à la législation sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires ou qu'il est porteur d'un diplôme ou certificat d'études reconnu équivalent au diplôme de pharmacien, précité, en application de la loi du 19 mars 1971 relative à l'équivalence des diplômes et certificats d'études étrangers;

Art. 8. Behoudens goedkeuring door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, stelt de commissie van advies haar reglement van orde vast en bepaalt zij de door haar te volgen werkwijze.

Art. 9. De commissie brengt haar gemotiveerd advies uit binnen dertig dagen na het indienen van het verzoek bedoeld in artikel 6, eerste lid, of van de vraag om advies bedoeld in het laatste lid van hetzelfde artikel.

Art. 10. De gemotiveerde beslissing van de Minister wordt binnen negentig dagen na de bij artikel 5 voorgeschreven kennisgeving, bij een ter post aangetekend schrijven aan de verzoeker medegedeeld.

HOOFDSTUK III - DE INDUSTRIE- APOTHEKER

Art. 11. De functie van industrie- apotheker mag alleen worden uitgeoefend door een apotheker, ingeschreven op een lijst die door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt vastgesteld en bijgehouden.

De lijst van de industrie-apothekers wordt in het Belgisch Staatsblad bekendgemaakt. Na het einde van ieder jaar worden de wijzigingen die zich in de loop ervan hebben voorgedaan op dezelfde wijze bekendgemaakt.

(Art. 12. § 1. Op de in het artikel 11 bedoelde lijst wordt ingeschreven al wie aantoonst :

1° dat hij houder is

- a) hetzij van het wettelijk diploma van apotheker, verkregen overeenkomstig de wetgeving op het toekennen van academische graden en het programma van de universitaire examens of dat hij houder is van een diploma of studiegetuigschrift waarvan de gelijkwaardigheid met het voornoemde wettelijk diploma van apotheker werd toegekend met toepassing van de wet van 19 maart 1971 betreffende de gelijkwaardigheid van de buitenlandse diploma's en studiegetuigschriften;

b) soit d'un diplôme, certificat ou autre attestation mentionné à l'annexe du présent arrêté lorsqu'il est ressortissant d'un Etat membre de la CEE;

2° qu'il a fait viser son titre par la Commission médicale compétente conformément à l'article 7 de l'arrêté royal n° 78 du 10 novembre 1967 relatif à l'exercice de l'art de guérir, de l'art infirmier, des professions paramédicales et aux commissions médicales;

3° qu'il a acquis une expérience pratique dans une ou plusieurs entreprises établies en Belgique ou dans un autre Etat membre de la CEE et titulaires d'une autorisation de fabrication industrielle de médicaments délivrée par l'autorité compétente.

L'expérience pratique visée au 3° de l'alinéa 1er doit avoir duré au moins :

- pour les personnes visées au 1°, a) de l'alinéa 1er : un an.
Cette durée est réduite de six mois lorsque l'intéressé est porteur du diplôme de pharmacien d'industrie.
- pour les personnes visées au 1° b) de l'alinéa 1er :
 - . deux ans lorsque le cycle de formation universitaire est inférieur à cinq ans
 - . un an lorsque le cycle universitaire est de cinq ans minimum
 - . six mois lorsque le cycle universitaire est de six ans minimum.

b) hetzij dat hij houder is van een van de diploma's, certificaten of andere getuigschriften, vermeld in bijlage bij dit besluit wanneer hij onderhorige is van een Lidstaat van de E.E.G.;

2° dat hij zijn titel door de bevoegde geneeskundige commissie heeft laten viseren overeenkomstig artikel 7 van het koninklijk besluit nr. 78 van 10 november 1967 betreffende de uitoefening van de geneeskunst, de verpleegkunde, de paramedische beroepen en de geneeskundige commissies;

3° dat hij een praktische ervaring heeft opgedaan in een of meer ondernemingen gevestigd in België of in een andere lidstaat van de EEG, die houder is van een vergunning tot industriële fabricage van geneesmiddelen afgegeven door de bevoegde instantie.

De praktische ervaring, bedoeld in 3° van het eerste lid moet een duur hebben gehad van minstens :

- voor de personen bedoeld in 1°, a) van het eerste lid : één jaar.
Deze duur wordt met 6 maanden verminderd indien de betrokkene houder is van het diploma van industrie-apotheker.
- voor de personen bedoeld in 1°, b), van het eerste lid :
 - . twee jaar, indien de universitaire vormingscyclus minder dan 5 jaar omvat
 - . één jaar, indien de universitaire cyclus minimum 5 jaar omvat
 - . zes maanden indien de universitaire cyclus minimum 6 jaar omvat.

§ 2. L'expérience acquise, portant sur l'analyse qualitative et quantitative de médicaments ainsi que sur les essais et vérifications en production nécessaires pour assurer leur qualité, doit être attestée par le pharmacien d'industrie responsable de l'établissement de stage ou, lorsque la firme pharmaceutique est établie dans un autre Etat membre de la CEE, par la personne qualifiée responsable attachée à l'établissement.

§ 3. La demande d'inscription sur la liste des pharmaciens d'industrie, accompagnée des documents justificatifs requis doit être adressée à l'Inspecteur général de la Pharmacie.) - A.R. 14 août 1989.

Art. 13. Toute personne ayant exercé la fonction de pharmacien d'industrie durant au moins deux ans, à la date d'entrée en vigueur du présent arrêté, est inscrite, à sa demande, sur la liste prévue à l'article 11.

Art. 14. Le pharmacien d'industrie ne peut prêter ses services qu'à un seul détenteur d'autorisation. Lorsqu'il est en fonction, il ne peut, soit directement, soit indirectement, tenir ou gérer une officine ni y être occupé.

CHAPITRE IV - DU CONTROLE DE LA CONFORMITE

Art. 15. Sous réserve des dispositions particulières du chapitre VI :

- 1° les détenteurs d'une autorisation prévue à l'article 3 doivent confier à un pharmacien d'industrie, d'une part, la surveillance effective de l'analyse des matières premières et, d'autre part, la surveillance effective de la fabrication, de la préparation, de l'analyse des produits visés au présent arrêté et le contrôle de leur conformité aux lois et règlements sur les médicaments. (dans le respect des règles de bonne pratique de fabrication, recommandées par l'Organisation mondiale de la santé) - A.R. 1er août 1985 -.

§ 2. De opgedane ervaring met betrekking tot de kwalitatieve en kwantitatieve analyse van geneesmiddelen evenals met betrekking tot de proeven en het nazicht tijdens de produktie, noodzakelijk teneinde hun kwaliteit te verzekeren, dient te worden geattesteerd door de industrie-apotheker, verantwoordelijk voor de stageinstelling of, wanneer de farmaceutische firma gevestigd is in een andere lidstaat van de EEG, door de verantwoordelijke bevoegde persoon, verbonden aan de instelling.

§ 3. De aanvraag tot inschrijving op de lijst van de industrie-apothekers, vergezeld van de vereiste verantwoordingsstukken, dient te worden gericht aan de Inspecteur-Generaal van de Farmacie.) - K.B. 14 augustus 1989.

Art. 13. Hij die, bij het inwerking treden van dit besluit, tenminste twee jaar als industrie-apotheker gewerkt heeft, wordt op zijn aanvraag ingeschreven op de in artikel 11 bedoelde lijst.

Art. 14. De industrie-apotheker mag maar bij één enkele vergunninghouder werkzaam zijn. Terwijl hij in functie is, is het hem verboden zowel middellijk als onmiddellijk een officina te houden, te beheren of er werkzaam te zijn.

HOOFSTUK IV - CONTROLE OP DE CONFORMITEIT

Art. 15. Onder voorbehoud van de bijzondere bepalingen van hoofdstuk VI :

- 1° moeten de houders van een in artikel 3 bedoelde vergunning een industrie-apotheker belasten enerzijds met het werkelijk toezicht op de analyse van de grondstoffen en anderzijds met het werkelijk toezicht op de fabricage, de bereiding en de analyse van de in dit besluit bedoelde produkten en met de controle op de conformiteit daarvan met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen. (met inachtnaam van de regels van goede fabricagepraktijken zoals deze aanbevolen werden door de Wereldgezondheidsorganisatie) - K.B. 1 augustus 1985 -.

Ces personnes ne peuvent livrer leurs médicaments au commerce avant que ladite conformité n'en ait été attestée par le pharmacien d'industrie dans le registre prévu à l'article 17.

- 2° les détenteurs d'une autorisation d'importer des médicaments ne peuvent livrer ces médicaments au commerce en Belgique avant que leur conformité aux lois et règlements sur les médicaments n'en ait été attestée après analyse qualitative complète et analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs, soit par le pharmacien d'industrie attaché à l'établissement, soit par un laboratoire de contrôle agréé par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Le résultat de ces analyses est consigné dans le registre tenu conformément à l'article 17.

(Toutefois pour les spécialités pharmaceutiques à usage humain ou les médicaments à usage vétérinaire, importés d'un autre Etat membre de la Communauté économique européenne qui sont, selon le cas, enregistrés, fabriqués et contrôlés conformément aux directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE ou 81/851/CEE et 81/852/CEE, les détenteurs d'autorisation sont dispensés d'effectuer le contrôle analytique prévu à l'alinéa précédent, lorsque les lots importés sont accompagnés des compte rendus de contrôle prévus par l'article 22 de la directive 75/319/CEE ou par l'article 30 de la directive 81/851/CEE.) - A.R. 5 novembre 1985 -.

(Art. 15 bis. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille détermine les conditions et modalités d'agrément des laboratoires indispensables à l'application du présent arrêté. Il fixe également les conditions et modalités du retrait de l'agrément). - A.R. 10 février 1961 -.

Deze personen mogen hun geneesmiddelen niet in de handel brengen vooraleer de industrie- apotheker ze, in het bij artikel 17 voorgeschreven register conform heeft verklaard.

- 2° mogen de houders van een vergunning om geneesmiddelen in te voeren, die geneesmiddelen in België niet in de handel brengen vooraleer hun conformiteit met de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen na een volledige kwalitatieve analyse en de kwantitatieve analyse van ten minste alle actieve bestanddelen, geattesteerd is hetzij door de aan het bedrijf verbonden industrie-apotheker, hetzij door een controlelaboratorium dat door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin erkend is. De uitslag van die analyses wordt opgetekend in het register dat overeenkomstig artikel 17 wordt gehouden.

(Echter, voor de farmaceutische specialiteiten voor menselijk gebruik of de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, ingevoerd uit een andere Lidstaat van de Europese Economische Gemeenschap, die naargelang het geval, geregistreerd, gefabriceerd en gecontroleerd zijn overeenkomstig de richtlijnen 65/65/EEG, 75/318/EEG en 75/319/EEG of 81/851/EEG en 81/852/EEG, zijn de vergunninghouders vrijgesteld van de analytische controle, voorzien bij het vorig lid, wanneer de ingevoerde partijen zijn vergezeld van de controleverslagen voorzien in het artikel 22 van de richtlijn 75/319/EEG of in het artikel 30 van de richtlijn 81/851/EEG.) - K.B. 5 november 1985 -.

(Art. 15bis. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalt de voorwaarden en de modaliteiten waaronder de laboratoria, die voor de toepassing van dit besluit onontbeerlijk zijn, worden erkend. Hij bepaalt insgelijks de voorwaarden en de modaliteiten waaronder de erkenning wordt ingetrokken). - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 16. Le détenteur d'autorisation qui est lui-même pharmacien d'industrie peut exercer cette fonction dans sa propre entreprise. En ce cas, il doit remplir les obligations qui s'y rapportent.

Art. 17. Le pharmacien d'industrie consigne dans un registre ad hoc le détail des opérations et analyses de contrôle effectuées, ainsi que leurs résultats. Il signe ses conclusions.

Ce registre est tenu à jour; il se trouve à la disposition des inspecteurs des pharmacies.

Les registres sont conservés par les détenteurs d'autorisation pendant dix ans à partir du jour de leur clôture.

Le pharmacien d'industrie doit être à même de faire la preuve que les examens, en vue de s'assurer de la bonne qualité des matières premières et des médicaments soumis à l'analyse, ont été réellement effectués.

Art. 18. Pendant la durée de validité du produit et au maximum pendant cinq ans, le pharmacien d'industrie tient à la disposition de l'inspection des pharmacies un échantillon des produits dont il a attesté la conformité.

Cet échantillon sera suffisant pour pouvoir effectuer les examens analytiques requis. Il sera scellé par le pharmacien d'industrie et authentifié par sa signature.

Art. 16. De vergunninghouder die zelf industrie-apotheker is, mag die functie in zijn eigen bedrijf uitoefenen. In dit geval moet hij al de daaraan verbonden verplichtingen nakomen.

Art. 17. De industrie-apotheker vermeldt in een daartoe bestemd register de bijzonderheden van de controlebewerkingen en -analyses die hij heeft verricht, alsmede de uitkomsten ervan. Hij ondertekent zijn bevindingen.

Dit register wordt bijgehouden; het ligt ter beschikking van de inspecteurs der apotheken.

De registers worden gedurende tien jaar te rekenen vanaf de dag dat ze afgesloten zijn, door de vergunninghouders bewaard.

De industrie-apotheker moet het bewijs kunnen leveren dat de (analyses) om de grondstoffen en de geneesmiddelen naar hun kwaliteit te onderzoeken, werkelijk zijn uitgevoerd.
- K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 18. Gedurende de deugdelijkheidstermijn van het produkt en ten hoogste gedurende vijf jaar houdt de industrie-apotheker een monster van de produkten die hij conform heeft verklaard, ter beschikking van de apothekeninspectie.

Dit monster moet het vereiste analytische onderzoek mogelijk maken. Het wordt door de industrie-apotheker verzegeld en door zijn handtekening gewaarmerkt.

Art. 19. Tout pharmacien d'industrie, absent ou empêché, peut être remplacé par un autre pharmacien d'industrie. L'inspection des pharmacies devra être immédiatement informée, par lettre recommandée à la poste, de la date du commencement et de la fin probable du remplacement. Tout pharmacien d'industrie remplaçant engage sa responsabilité pour les actes professionnels qu'il pose.

CHAPITRE V - DES OBLIGATIONS DU DETENTEUR D'AUTORISATION

Art. 20. Les détenteurs de l'autorisation prévue à l'article 2 sont tenus :

- 1° de faire opérer la fabrication, la préparation industrielle, et le divisionnement des médicaments et produits de charge par des personnes exemptes de maladies contagieuses dans des locaux exclusivement réservés à ces opérations.
- 2° De veiller à ce que les locaux dont question au 1° et les magasins de produits finis ne communiquent pas avec des locaux ou seraient manipulés ou entreposés des produits chimiques ou substances, autres que ceux visés par le présent arrêté;
- (3° de veiller à ce que les locaux visés aux 1° et 2° ainsi que l'équipement industriel et scientifique rencontrent les exigences des règles de bonne pratique de fabrication recommandées par l'Organisation mondiale de la santé;) - A.R. 1er août 1985 -.

Art. 19. Een industrie-apotheker die afwezig of verhinderd is, kan door een ander industrie-apotheker worden vervangen. Aan de apothekeninspectie moet bij een ter post aangezekend schrijven kennis gegeven worden van de data van het begin en van het vermoedelijk einde van de vervanging. De plaatsvervangende industrie-apotheker is aansprakelijk voor de door hem verplichte beroepsdaden.

HOOFDSTUK V - VERPLICHTINGEN VAN DE VERGUNNINGHOUDER

Art. 20. De houders van de vergunning in artikel 2 vermeld zijn verplicht :

- 1° de fabricage, de industriële bereiding en de verdeling van de geneesmiddelen en niet actieve bestanddelen in uitsluitend daartoe bestemde lokalen te doen verrichten, door personen die niet aan besmettelijke ziekten lijden;
- 2° Te zorgen dat de in 1° bedoelde lokalen en de magazijnen voor afgewerkte produkten niet in verbinding staan met lokalen waar andere dan de bij dit besluit bedoelde stoffen of scheikundige produkten behandeld of opgeslagen worden;
- (3° te zorgen dat de lokalen bedoeld in 1° en 2° alsmede de industriële en wetenschappelijke uitrusting beantwoorden aan de eisen gesteld in de regels van goede fabricage-praktijken zoals deze aanbevolen werden door de Wereldgezondheidsorganisatie;) - K.B. 1 augustus 1985 -.

- 4° De veiller à ce que la manipulation et le divisionnement des substances toxiques déterminées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille se fassent dans un local exclusivement réservé à cette fin, sous la surveillance directe et permanente du pharmacien d'industrie; celui-ci contrôle la concordance du contenu des récipients avec les mentions qui figurent sur les étiquettes;
- 5° De mentionner à l'extérieur des emballages et sur les boîtes ou récipients dans lesquels ils offrent des médicaments en vente, le numéro d'autorisation attribué par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, ainsi que le numéro de lot de fabrication. Ce numéro est établi suivant un code fixé par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Il est commun à toutes les ampoules, fioles, tubes ou objets provenant d'une même fabrication ou soumis à une même opération de stérilisation;
- 6° De veiller à ce que le médicament ou le produit de charge non mentionné dans la pharmacopée belge possède les qualités requises par la pharmacopée internationale ou par une pharmacopée étrangère, s'il ne figure pas non plus dans la pharmacopée internationale et qu'il réponde, s'il y a lieu, aux normes admises par les instances internationales de standardisation biologique.
- 4° Te zorgen dat de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalde toxische stoffen behandeld en verdeeld worden in een uitsluitend daartoe bestemd lokaal, onder het rechtstreeks en voortdurend toezicht van de industrie-apotheker; deze gaat na of de inhoud van de recipiënten met de vermeldingen op de etiketten overeenstemt;
- 5° Op de buitenzijde van de verpakking en op de dozen of recipiënten waarin ze de geneesmiddelen te koop aanbieden, het nummer van de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin verleende vergunning alsmede dat van de fabricagepartij te vermelden. Dit nummer wordt opgegeven naar een door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin vastgestelde code. Een zelfde partijnummer wordt op alle ampullen, flesjes, buisjes of voorwerpen aangebracht, die van eenzelfde fabricage voortkomen of aan een zelfde sterilisatiebewerking onderworpen zijn;
- 6° Te zorgen dat het niet in de Belgische farmacopee vermelde geneesmiddel of niet-actief bestanddeel de hoedanigheden bezit die door de internationale farmacopee, of, indien het daar evenmin in voorkomt, door een buitenlandse farmacopee zijn vereist, en eventueel beantwoordt aan de normen gesteld door de internationale instanties voor biologische standardisatie.

S'il n'est mentionné dans aucun des ouvrages repris au premier paragraphe, le médicament doit répondre aux critères fixés par un protocole d'analyse soumis par le fabricant ou l'importateur à l'approbation du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Les lots de médicaments destinés à l'exportation ne doivent posséder que les qualités imposées par les pays importateurs; ces lots portent de façon apparente la mention "Produit d'exportation";

7° De prendre toutes dispositions utiles pour que le pharmacien d'industrie puisse assumer pleinement sa mission et le faire assister, au besoin, sous sa responsabilité, par d'autres pharmaciens d'industrie ou par un porteur d'un diplôme légal délivré par une Faculté de médecine ou une école vétérinaire.

8° Lorsque la stabilité d'un médicament n'est pas démontrée, de garantir la stabilité du produit dans des limites de validité qu'il mentionne sur l'étiquette.

Tous renseignements sur les essais de stabilité sont communiqués au Ministre de la Santé publique et de la Famille, avant la mise dans le commerce;

9° De porter en caractères apparents la mention "Usage vétérinaire" "Diergeneeskundig gebruik" sur tous les médicaments réservés à l'usage vétérinaire.

Is het niet opgenomen in een van de hierboven vermelde werken, dan moet het geneesmiddel beantwoorden aan de criteria van een analyseprotocol, dat de fabrikant of de invoerder aan de goedkeuring van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin onderwerpt.

De voor uitvoer bestemde partijen geneesmiddelen moeten alleen de hoedanigheden bezitten die door de invoerende landen zijn opgelegd; op die partijen komt op duidelijk zichtbare wijze de vermelding "Exportprodukt" voor;

7° De nodige voorzieningen te treffen opdat de industrie-apotheker ten volle zijn opdracht kan vervullen en hem, zo nodig, onder zijn verantwoordelijkheid, door andere industrie-apothekers of door een persoon die houder is van een wettelijk diploma afgeleverd door een medische faculteit of door een school voor diergeneeskunde te laten bijstaan;

8° Indien de stabiliteit van een geneesmiddel niet bewezen is, de stabiliteit van het produkt te waarborgen binnen de deugdelijkheidstermijn die door hem op het etiket is vermeld.

Vooraleer het produkt in de handel wordt gebracht, worden alle inlichtingen betreffende de stabiliteitsproeven aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin medegedeeld;

9° Alle geneesmiddelen die uitsluitend voor de diergeneeskunde bestemd zijn, te voorzien van een etiket met de duidelijk zichtbare vermelding "Diergeneeskundig gebruik" "Usage vétérinaire".

Art. 21. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent modifier la formule d'un médicament, sans avoir obtenu une nouvelle autorisation. Toutefois les modifications apportées dans la composition des produits de charge font uniquement l'objet d'une notification au service de l'Inspection des Pharmacies.

Art. 22. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent vendre, offrir en vente ou répartir des médicaments qu'aux autres détenteurs d'autorisation et aux pharmaciens d'officine.

Cette prescription n'est pas applicable :

- 1° aux produits qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas aux possibilités de la distribution pharmaceutique normale; la liste et le mode de distribution en sont fixés par le Ministre;
- 2° aux médicaments acquis par l'Etat, en vue d'une campagne de prophylaxie contre les maladies contagieuses ou dans d'autres circonstances à déterminer par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 22 bis. Le grossiste-répartiteur de médicaments est tenu :

- 1° de posséder de façon permanente un stock de médicament lui permettant d'approvisionner journellement et normalement les officines de la région qu'il dessert.

Ce stock doit correspondre d'une part aux deux tiers au moins du nombre de spécialités pharmaceutiques, sérums et vaccins effectivement mis sur le marché et, d'autre part, à la valeur moyenne des chiffres d'affaires menseuls de l'année précédente;

Art. 21. De vergunninghouders mogen de samenstellingen van een geneesmiddel niet wijzigen vooraleer een nieuwe vergunning ontvangen te hebben. Wijzigingen betreffende de samenstelling van de niet actieve bestanddelen moeten evenwel alleen aan de Inspectie der Apotheken worden medegedeeld.

Art. 22. De vergunninghouders mogen uitsluitend geneesmiddelen verkopen, te koop aanbieden of verdelen aan andere vergunninghouders en aan officina-apothekers.

Deze bepaling is niet toepasselijk op :

- 1° de produkten die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn om over de normale farmaceutische distributie afgeleverd te worden en waarvan de lijst en de wijze van distributie door de Minister worden vastgelegd;
- 2° de geneesmiddelen, die door de Staat aangekocht worden, met het oog op een prophylaxecampagne tegen besmettelijke ziekten of in andere, door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, te bepalen omstandigheden.

(Art. 22bis. De groothandelaar-verdeler in geneesmiddelen is ertoe gehouden :

- 1° voortdurend een geneesmiddelenvoorraad te bezitten, waarmede hij dagelijks en normaal kan voorzien in de behoeften van de officina's van de streek die hij bedient.

Die voorraad moet overeenstemmen enerzijds met ten minste twee-derde van het aantal farmaceutische specialiteiten, sera en vaccins die werkelijk op de markt gebracht werden, en anderzijds met de gemiddelde waarde van de maandelijke omzet van het vorig jaar;

- 2° d'avoir et de maintenir à sa disposition un personnel, des services de vente et d'exécution ainsi que les moyens de transport nécessaires à assurer l'approvisionnement journalier des officines de la région qu'il dessert;
- 3° de prendre toutes les dispositions pour assurer la délivrance des médicaments sur le marché, d'urgence dans les cas qui requièrent une livraison urgente, et, sinon, dans les vingt-quatre heures de la commande au plus tard;
- 4° de prendre toutes les dispositions utiles pour assurer, en cas de nécessité, son remplacement par un autre grossiste-répartiteur inscrit au même rôle de garde. - A.R. 5 juin 1964 -.
- 5° (Lorsqu'il est de garde, de tenir en permanence un guichet ouvert à la disposition de tous les pharmaciens d'officine et d'organiser, dans la région qu'il dessert, au moins un service de distribution à domicile pour les pharmaciens d'officines hospitalières et pour les pharmaciens d'officine ouverte au public assurant un service de garde, qui lui en font la demande) - A.R. 21 février 1977 -.

(Art. 22 ter. La qualité de grossiste-répartiteur est incompatible avec celle du pharmacien d'officine) - A.R. 5 juin 1964 -.

- 2° personeel, verkoop- en uitvoeringsdiensten, alsmede vervoermiddelen in toereikend aantal te bezitten en ter beschikking te houden om te kunnen voorzien in de dagelijkse bevoorrading van de officina's van de streek die hij bedient;
- 3° alle nodige schikkingen te treffen om de op de markt gebrachte geneesmiddelen bij hoogdringendheid te kunnen leveren in de gevallen die zulks vereisen, en, zo niet, uiterlijk vierentwintig uren na de bestelling;
- 4° alle nuttige schikkingen te treffen om desnoods in zijn vervanging te voorzien door een andere groothandelaar-verdeler die op dezelfde wachtrol voorkomt. - K.B. 5 juni 1964 -.
- 5° (Wanneer hij van wacht is, bestendig beschikbaar te zijn om op zijn adres geneesmiddelen te leveren aan alle officina-apothekers, evenals tenminste een aflevering aan huis te organiseren binnen zijn gebied voor de apothekers van ziekenhuis-officina's en voor van wacht zijnde apothekers van voor het publiek opengestelde officina's, die er om verzoeken) - K.B. 21 februari 1977 -.

(Art. 22ter. De hoedanigheid van groothandelaar-verdeler is onverenigbaar met die van officina-apotheker). - K.B. 5 juni 1964 -

CHAPITRE VI. DES DISPOSITIONS
PARTICULIERES

Art. 23. Lorsque la demande d'autorisation concerne des sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes, thérapeutiques, produits de perfusion ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, du matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, ou du matériel de substitution ou de prothèse interne, l'enquête prescrite par l'article 5 est effectuée conjointement par le fonctionnaire de l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie et par le fonctionnaire-pharmacien désigné à cette fin par le Ministre de la Santé publique et de la Famille. Ils font conjointement rapport.

Art. 24. Sans préjudice des contrôles prévus à l'article 15, l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie assure le contrôle des produits fabriqués ou acquis par l'Etat et destinés à la prophylaxie des maladies transmissibles ainsi que ceux visés à l'article 23, pour lesquels un contrôle en cours de fabrication s'impose pour des raisons techniques ou de santé publique ou encore à ceux qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale.

En ce qui concerne le contrôle des produits visés à l'alinéa précédent qui sont destinés à la médecine vétérinaire, l'Institut d'hygiène et d'épidémiologie peut s'assurer le concours de spécialistes de cette discipline.

HOOFDSTUK VI - BIJZONDERE
BEPALINGEN

Art. 23. Wanneer de vergunningsaanvraag betrekking heeft op sera, vaccins, antigenen, microbische therapeutische preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie, transfusie- of drainagematerieel, of materieel voor vervanging of inwendige prothese, wordt het bij artikel 5 voorgeschreven onderzoek gezamenlijk verricht door de daartoe door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin aangewezen ambtenaar van het Instituut voor hygiëne en epidemiologie en de ambtenaar-apotheker. Zij brengen gezamenlijk verslag uit.

Art. 24. Onverminderd de bij artikel 15 voorgeschreven controlebepalingen, voorziet het Instituut voor hygiëne en epidemiologie in de controle op de produkten die door de Staat bereid of aangekocht worden met het oog op de profylaxe tegen de besmettelijke ziekten alsmede op de in artikel 23 bedoelde produkten, waarvoor tijdens de fabricage om technische redenen of ter wille van de volksgezondheid een controle vereist is, of voor de produkten, die, wegens hun aard of hun kenmerken, niet geschikt zijn voor de normale farmaceutische distributie.

Wat de controle betreft van de in het eerste lid bedoelde produkten die voor de diergeneeskunde bestemd zijn, kan het Instituut voor hygiëne en epidemiologie een beroep doen op specialisten in dit vak.

Art. 25. Indépendamment des autres dispositions du présent arrêté, il faut notamment :

- a) Pour la manipulation et la conservation des souches microbiennes ou virales :

des locaux appropriés et entièrement distincts;

- b) Pour la fabrication des sérums, vaccins, anatoxines, toxines et antigènes :

1° Des locaux distincts pour la préparation et la répartition en unités-vente des produits, ces locaux seront bien ventilés, éclairés et maintenus dans un parfait état de propreté; le pavement en sera imperméable et facilement lavable, les parois seront revêtus d'un produit lavable : ils seront aménagés de façon à présenter toutes les garanties d'aseptie requises;

2° Des locaux appropriés pour la conservation des produits;

3° Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation;

4° Le matériel et les animaux éventuellement nécessaires pour la production et le contrôle;

- c) Pour la fabrication des sérums, en outre :

1° Des écuries répondant à des conditions hygiéniques satisfaisantes;

Art. 25. Afgezien van de andere bepalingen van dit besluit, zijn inzonderheid vereist :

- a) Voor het behandelen en het bewaren van microbische of virale stammen;

gepaste en volstrekt afzonderlijke lokalen;

- b) Voor de fabricage van sera, vaccins, toxines, anatoxines en antigenen :

1° Afzonderlijke lokalen voor de bereiding en de verdeling in verkoopseenheden van de produkten; die lokalen zullen goed gelucht en verlicht zijn en volstrekt zuiver en zindelijk worden gehouden; de vloer zal waterdicht en gemakkelijk afwasbaar zijn, de wanden zullen met een afwasbaar produkt bekleed zijn, zij zullen zodanig ingericht zijn dat zij alle vereiste asepsiewaarborgen bieden;

2° Gepaste lokalen voor het bewaren van de produkten;

3° Materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie;

4° Het materieel en de dieren, die eventueel nodig zijn voor de produktie en de controle;

- c) Daarenboven voor de fabricage van de sera :

1° Stalen die voldoen aan de normale eisen van de hygiëne;

- 2° *Un local approprié pour le prélèvement du sang des animaux;*
- 3° *Des animaux sains faisant l'objet d'un contrôle vétérinaire compétent;*
- d) *Pour la fabrication des ligatures chirurgicales :*
- 1° *Des locaux distincts et offrant les garanties d'asepsie requises pour le traitement, la stérilisation, ainsi que pour la répartition en unités-vente des produits. Ces locaux présenteront les caractéristiques définies au littéra b) 1°;*
- 2° *Le matériel requis pour la récolte ou le transport de la matière première s'il s'agit de boyaux ou de tendons;*
- 3° *Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation;*
- e) *Pour la fabrication des pansements :*

Un ou des autoclaves avec enregistreur et dispositifs de sécurité permettant le contrôle de l'homogénéité de la température atteinte et de sa durée.

Ce matériel devra être conçu de façon à assurer, autant que possible, la fermeture automatique des récipients contenant les pansements avant l'ouverture de l'autoclave;

- 2° *Een geschikt lokaal voor het afnemen van het bloed van de dieren;*
- 3° *Gezonde dieren die onder toezicht staan van een bevoegd dierenarts;*
- d) *Voor de fabricage van de heelkundige hechtmiddelen :*
- 1° *Afzonderlijke lokalen die de nodige aseptiewaarborgen bieden voor het behandelen, het steriliseren en het in verkoopseenheden verpakken van de producten. Die lokalen voldoen verder aan de sub littera b), 1° gestelde eisen;*
- 2° *Het nodige materieel voor het opnemen en het vervoer van de grondstoffen in zoverre het darmen of pezen betreft;*
- 3° *Materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie;*
- e) *Voor de fabricage van de verbandstoffen :*

Eén of meer steriliseerovens met thermograaf en veiligheidsinrichting waarbij de homogeniteit van de bereikte temperatuur en haar duur kunnen worden gecontroleerd.

Dat materieel moet zodanig zijn opgevat dat het, zoveel mogelijk, in de automatische sluiting van de recipiënten met de verbandstoffen voorziet vóór de opening van de steriliseeroven;

f) Pour la préparation du matériel de substitution ou de prothèses chirurgicales :

1° Des locaux distincts offrant les garanties d'aseptie requise pour la préparation, la répartition éventuelle en unités-vente des produits. Ces locaux présenteront les caractéristiques définies au littéra b), 1°;

2° Le matériel nécessaire aux différentes manipulations et à la stérilisation.

Art. 26. Sans préjudice de l'application des autres dispositions légales et réglementaires relatives aux médicaments, les indications précisées ci-après doivent être portées lisiblement, dans au moins une des langues nationales, sur les flacons, bocaux, ampoules, fioles, tubes ou autres récipients contenant :

A. Des substances antibiotiques, sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits de perfusion ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, du matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, du matériel de substitution ou de prothèse interne ou des préparations antibiotiques :

1° Toute mention complémentaire exigée par les caractères du produit et que détermine le Ministre de la Santé publique et de la Famille;

f) Voor de bereiding van het materieel voor vervanging of heelkundige prothese :

1° Afzonderlijke lokalen die de nodige asepsiewaarborgen bieden voor de bereiding en eventueel de verdeling in verkoopseenheden van de produkten. Die lokalen voldoen verder aan de sub-littera b), 1° gestelde eisen;

2° Het materieel voor de verschillende behandelingen en voor sterilisatie.

Art. 26. Onverminderd de toepassing van de andere wetsbepalingen en verordeningen betreffende de geneesmiddelen, moeten de verder genoemde aanduidingen in duidelijke letters en in ten minste één van de landstalen voorkomen op de flessen, flesjes, de ampullen, de bokalen, de buisjes of andere recipiënten, die de hierna vermelde produkten bevatten :

A. Antibiotica, sera, vaccins, antigenen, therapeutische microbiële preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie-, transfusie- of drainage-materieel, materieel voor vervanging of inwendige prothese of antibiotische preparaten :

1° Elke bijkomende vermelding, die wegens de eigenschappen van het produkt vereist is en door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin wordt bepaald;

2° Sur l'emballage extérieur, toutes indications utiles aux modes d'emploi ou de conservation;

B. Des sérums, vaccins, toxines, anatoxines ou antigènes :

La nature, le cas échéant, des substances conservatrices ou adjuvantes et leur quantité en poids pour 100 ml. de produits :

C. Des sérums, curatifs ou préventifs :

Le nombre d'unités antitoxiques internationales, par ml., lorsqu'elles existent;

D. Des anatoxines :

le nombre d'unités antigéniques par ml.;

E. Des vaccins liquides :

(Le type et le nombre de micro-organismes par ml., g. ou dose pour autant qu'il ne s'agisse pas de vaccins lysés) - A.R. 10 février 1961 -.

F. Des ligatures chirurgicales :

La dimension et le type de la ligature, la nature du liquide conservateur et des antiseptiques, l'indication de la possibilité de stérilisation par ébullition, ou sa contre-indication;

G. (...abrogé par A.R. du 10 février 1961)

II. Des préparations antibiotiques injectables :

2° Op de buitenverpakking, alle nuttige vermeldingen betreffende de bewaring of de gebruiksaanwijzing;

B. Sera, vaccins, toxines, anatoxines en antigenen :

Eventueel de aard van de toegevoegde stoffen of bewaarmiddelen alsmede hun gewichtshoeveelheid voor 100 ml. van het produkt;

C. Curatieve of preventieve sera :

Het aantal internationale antitoxineeenheden per ml., zo deze werden bepaald;

D. Anatoxines :

Het aantal antigenische eenheden per ml.;

E. Vaccins in vloeibare vorm :

(Het type en het aantal micro-organismen per ml., g. of dosis, in zoverre het geen gelyseerde vaccins betreft;) - K.B. 10 februari 1961 -.

F. Heelkundige hechtmiddelen :

De afmeting en het type van het hechtmiddel, de aard van het vloeibaar bewaarmiddel en van de antiseptica, de aanwijzing van de sterilisatiemogelijkheid bij kooktemperatuur of de tegenaanwijzing ervan;

G. (... opgeheven bij K.B. van 10 februari 1961);

H. Insputbare antibiotische preparaten :

Les indications quantitatives des produits actifs comprenant la teneur totale, exprimée en grammes, milligrammes ou unités internationales par emballage et éventuellement le titre en milligramme ou en gramme.

En ce qui concerne les autres préparations antibiotiques non injectables, elles mentionneront leur teneur par gramme ou par dose unitaire.

Les abréviations dans la rédaction de la formule sont autorisées pour les produits de charge à condition qu'aucune confusion ne soit possible.

Art. 27. Par dérogation à l'article 2, la préparation et la stérilisation de ligatures chirurgicales résorbables est soumise à autorisation, même lorsque ces produits ne sont pas destinés au commerce ou à la distribution en gros.

Art. 28. Il est interdit d'inclure tout ou partie d'un terme désignant un médicament, dans le nom déposé ou le nom d'emprunt destiné à identifier un produit spécialisé, si ce dernier ne contient pas le médicament correspondant ou si ce fait est de nature à induire le public en erreur.

Art. 29. (L'usage de matières colorantes ou de récipients qui seraient de nature à masquer une altération du médicament est interdit.

*Seuls les colorants autorisés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille peuvent être utilisés dans la fabrication des médicaments).
- A.R. 20 novembre 1962 -.*

De kwantitatieve aanwijzingen betreffende de actieve produkten per verkoopseenheid met opgave in grammes, milligrammen of internationale eenheden van het volledig gehalte en eventueel van het gehalte per milligram of gram opgeven.

Voor de andere niet inspuitbare antibiotische preparaten, wordt het gehalte per gram of per dosis vermeld.

Afkortingen worden in de opgave van de formule toegelaten voor niet actieve bestanddelen op voorwaarde dat geen verwarring mogelijk is.

Art. 27. In afwijking van artikel 2, is het bereiden en steriliseren van resorbeerbare heelkundige hechtmiddelen aan vergunning onderworpen, zelfs wanneer deze produkten niet voor de handel of de verdeling in het groot bestemd zijn.

Art. 28. Het is verboden een term die een geneesmiddel aanwijst geheel of gedeeltelijk op te nemen in de gedeponeerde of ontleende naam die moet dienen om een specialiteit te identificeren, wanneer deze laatste het overeenstemmend geneesmiddel niet bevat of wanneer het publiek erdoor kan misleid worden.

Art. 29. (Het gebruik van kleurstoffen of van recipiënten, die een ontaarding van het geneesmiddel zouden kunnen verbergen, is verboden.

Alleen de door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin toegelaten kleurstoffen mogen de bij fabricage van de geneesmiddelen gebruikt worden) - K.B. 20 november 1962 -.

CHAPITRE VII - DU CONSEIL DE
CONCILIATION ET D'ARBITRAGE

Art. 30. (Abrogé par A.R. 12 décembre 1977)

Art. 31. (abrogé par A.R. 12.décembre 1977).

Art. 32. (abrogé par A.R. 12 décembre 1977)

CHAPITRE VIII - DE L'ENREGISTRE-
MENT DE LA SPECIALITE
PHARMACEUTIQUE

Art. 33. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33bis. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33ter. (Abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 33 quater. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 33 quinquies. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 34. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 35. (abrogé par A.R. 10 octobre 1966)

Art. 36. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37bis. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

Art. 37ter. (abrogé par A.R. du 10 octobre 1966)

HOOFDSTUK VII - VERZOENINGSRAAD EN
ARBITRAGERAAD

Art. 30. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

Art. 31. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

Art. 32. (opgeheven bij K.B. van 12 december 1977).

HOOFDSTUK VIII - REGISTRATIE
VAN DE FARMACEUTISCHE
SPECIALITEIT

Art. 33. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33bis. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33ter. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33quater. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 33quinquies. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 34. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 35. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 36. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

Art. 37. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 37bis. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966)

Art. 37ter. (opgeheven bij K.B. van 10 oktober 1966).

CHAPITRE IX - DES DEROGATIONS

Art. 38. (En faveur des intéressés qui justifiaient de l'impossibilité de se conformer à certaines dispositions de l'arrêté, des dérogations temporaires à ces dispositions peuvent être accordées par le Ministre de la Santé publique après avis de la commission instituée par l'article 6, pour des périodes renouvelables de deux ans au plus). - A.R. 18 décembre 1970 -.

Art. 39. Des dérogations peuvent également être accordées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille après avis de la commission instituée à l'article 6, en faveur des intéressés qui justifiaient, pour des raisons économiques, de l'impossibilité de se conformer aux dispositions prévues aux articles 3, 4° et 15, 1°, à condition de confier le contrôle de chaque lot de fabrication à un laboratoire agréé à cet effet par le (Ministre) de la Santé publique et de la Famille. - A.R. 10 février 1961 -.

(Art. 39bis. Des dérogations peuvent également être accordées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille en faveur des intéressés qui justifiaient de la nécessité de recruter pour la surveillance de la fabrication et le contrôle des produits finis repris à l'article 1er, 1° sous A., litt. b, c, d, e, et sous B., litt. d, e, l, g, du présent arrêté, une personne porteur d'un diplôme légal délivré par une Faculté de médecine ou une école vétérinaire, au lieu d'un pharmacien d'industrie.

La demande doit être appuyée de documents justificatifs établissant que la personne engagée :

HOOFDSTUK IX - DE AFWIJKINGEN

Art. 38. (Aan de belanghebbenden, die het bewijs leveren dat zij in de onmogelijkheid verkeren sommige bepalingen van dit besluit na te komen kan de Minister van Volksgezondheid, op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie, tijdelijke afwijkingen van deze bepalingen toestaan voor achtereenvolgende termijnen van ten hoogste twee jaar) - K.B. 18 december 1970 -.

Art. 39. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan eveneens, op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie, afwijkingen toestaan aan de belanghebbende die het bewijs leveren dat zij, om economische redenen, in de onmogelijkheid verkeren de bepalingen van artikelen 3°, 4° en 15, 1°, na te komen, onder de voorwaarde de controle van elke fabricage partij aan een te dien einde door de (Minister) van Volksgezondheid en van het Gezin erkend laboratorium toe te vertrouwen. - K.B. 10 februari 1961 -.

(Art. 39bis. Afwijkingen kunnen eveneens door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin worden toegestaan ten gunste van de belanghebbenden die het bewijs leveren dat het voor het toezicht op de fabricage van en de controle op de bij artikel 1, 1°, sub A, litt. b, c, d, e, en sub. B. litt. d, e, f, g, van dit besluit vermelde afgewerkte produkten, nodig is een persoon aan te werven die houder is van een wettelijk diploma dat werd afgeleverd door een geneeskundige faculteit of door een dierengeneeskundige school, in plaats van een industrie-apotheker.

Bij de aanvraag moeten verantwoordingsstukken worden gevoegd waaruit blijkt dat de aangeworven persoon :

1° est porteur d'un diplôme légal précité;

2° à effectuer un stage d'au moins deux ans, comportant la technique de l'analyse des sérums et vaccins;

- a) soit dans un laboratoire d'analyse appartenant à une firme belge ou étrangère;
- b) soit dans un laboratoire universitaire ou d'Etat;
- c) soit dans un laboratoire agréé en vertu des dispositions du présent arrêté.

Chaque demande fait l'objet d'une enquête administrative par les fonctionnaires visés à l'article 23 du présent arrêté.

Le rapport est soumis à la commission instituée par l'article 6 du présent arrêté. Celle-ci transmet au Ministre ses conclusions motivées). - A.R. 10 février 1961 -

Art. 40. Sur avis conforme de la commission consultative, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut accorder au pharmacien d'officine la dérogation prévue à l'article 38 pour une durée supérieure à celle fixée par cet article.

Art. 41. § 1er. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, sur avis de la commission instituée par l'article 6, accorder des dérogations aux dispositions des articles 15, 1° alinéa 2 et 15, 2°, relatives au contrôle de la conformité des médicaments aux lois et règlements.

1° houder is van een bovenvermeld wettelijk diploma;

2° een stage van ten minste twee jaar heeft volbracht, welke de techniek van de analyse van de serums en vaccins omvat;

- a) hetzij in een laboratorium voor analyses behorende aan een Belgische of aan een buitenlandse firma;
- b) hetzij in een academisch of Rijkslaboratorium;
- c) hetzij in een krachtens de bepalingen van dit besluit erkend laboratorium.

Iedere aanvraag geeft aanleiding tot een administratief onderzoek door de bij artikel 23 van dit besluit bedoelde ambtenaren.

Het rapport wordt ingediend bij de commissie die bij artikel 6 van dit besluit is opgericht. De commissie maakt haar met redenen omklede conclusies aan de Minister over) - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 40. Op eensluidend advies van de commissie van advies kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin aan de officina-apotheker de in artikel 38 bedoelde afwijking toestaan voor een langere duur dan aldaar bepaald.

Art. 41. § 1. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan op advies van de bij artikel 6 ingestelde commissie afwijkingen toestaan van de bepalingen van artikel 15, 1°, tweede lid, en 15, 2°, betreffende de controle op de conformiteit van de geneesmiddelen met de wetten en verordeningen.

Ces dérogations peuvent être accordées dans la mesure où les intéressés justifient de l'impossibilité partielle ou totale de contrôler ou de faire contrôler certains constituants d'un médicament.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille détermine les conditions à remplir par les intéressés pour bénéficier de ces dérogations. Celles-ci sont inscrites dans un registre tenu par lui.

§ 2. Les réceptifs et emballages de tout médicament pour lequel il a été obtenu une dérogation partielle ou totale doivent porter lisiblement le numéro de la dérogation accordée.

Art. 42. *Dans des cas exceptionnels, le Ministre de la Santé publique et de la Famille, peut, à la demande du détenteur d'autorisation, accorder des dérogations concernant l'inscription de produits de charge dans le libellé de la formule. La nature des dérogations admises sera mentionnée sur l'autorisation par un numéro qui sera, dans ce cas, reproduit sur les emballages.*

Art. 43. *Lorsqu'il s'agit d'un médicament nouveau destiné aux essais thérapeutiques, le Ministre peut, à la requête et sous la responsabilité du détenteur d'autorisation, dispenser celui-ci pour le médicament en question de tout ou partie des obligations prévues par le présent arrêté.*

Die afwijkingen kunnen worden toegestaan voor zover de belanghebbenden het bewijs leveren dat het hun geheel of ten dele onmogelijk is bepaalde bestanddelen van een geneesmiddel te controleren of te doen controleren.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin bepaalt de voorwaarden waaraan de belanghebbenden moet voldoen om die afwijkingen te bekomen. Deze worden in een door hem gehouden register ingeschreven.

§ 2. Op de receptiënten en verpakkingen van elk geneesmiddel, waarvoor een gedeeltelijke of totale afwijking is bekomen, dient het nummer van de toegestane afwijking leesbaar te worden vermeld.

Art. 42. *In uitzonderlijke gevallen kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, op aanvraag van de vergunninghouder, afwijkingen toestaan betreffende het vermelden van niet actieve bestanddelen in de formule. De aard van de toegestane afwijkingen dient op de vergunning vermeld door middel van een nummer dat eveneens op de verpakkingen zal worden aangebracht.*

Art. 43. *Wanneer het een nieuw geneesmiddel betreft dat voor therapeutische proeven is bestemd, kan de Minister, op verzoek van de vergunninghouder en op diens verantwoordelijkheid, hem, wat dit, geneesmiddel betreft, geheel of gedeeltelijk van de verplichtingen van dit besluit ontslaan.*

CHAPITRE X - DE LA DISPENSATION

Art. 44. La dispensation des produits repris au présent arrêté est réservée aux pharmaciens d'officine ainsi qu'aux médecins et médecins vétérinaires autorisés à tenir dépôt de médicaments.

Cette disposition n'est toutefois pas applicable :

- 1° aux produits qui, en raison de leur nature ou de leurs caractéristiques, ne se prêtent pas à la distribution pharmaceutique normale et dont la liste ainsi que le mode de distribution sont arrêtés par le Ministre de la Santé publique et de la Famille;
- 2° aux médicaments préparés ou acquis par l'Etat en vue d'une campagne de prophylaxie contre les maladies contagieuses, ou dans d'autres circonstances à déterminer par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 44bis. Tout médicament dispensé porte l'indication de l'identité de celui qui l'a délivré.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut imposer les modalités de cette identification - A.R. 20 novembre 1962 -.

Art. 45. Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins et les médecins vétérinaires tenant dépôt sont tenus :

HOOFDSTUK X - DE TERHANDSTELLING

Art. 44. De in dit besluit vermelde produkten mogen alleen worden terhandgesteld door de officina-apothekers, alsmede door geneesheren en dierenartsen die vergunning hebben om een geneesmiddelendepot te houden.

Deze bepaling is echter niet toepasselijk :

- 1° op de produkten die, wegens hun aard of hun eigenschappen, niet voor de normale farmaceutische distributie geschikt zijn en waarvan de lijst en de wijze van distributie door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin worden vastgesteld;
- 2° op de geneesmiddelen die door de Staat bereid of aangekocht werden met het oog op een profylaxecampagne tegen besmettelijke ziekten, of in andere door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin te bepalen omstandigheden.

(Art. 44bis. Op elk ter hand gesteld geneesmiddel moet de identiteit worden vermeld van degene die het heeft afgeleverd.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan de modaliteiten van die identificatie opleggen). - K.B. 20 november 1962 -.

Art. 45. De officina-apothekers en de geneesheren en dierenartsen, die een depot houden, moeten :

- 1° de posséder les installations nécessaires à la conservation, dans les conditions requises, des produits visés par le présent arrêté;
- 2° d'effectuer extemporanément toute préparation qui n'est pas susceptible de conservation prolongée;
- 3° d'apposer sur l'étiquette du récipient contenant une préparation visée au 2° du présent article et délivrée au malade, outre les modes d'emploi et de conservation du produit, la mention "Produit de conservation limitée".

(Art. 46. § 1er. Les pharmaciens d'officine ainsi que les médecins et les médecins vétérinaires autorisés à tenir dépôt sont responsables de la qualité des médicaments qu'ils délivrent ainsi, que de leur conformité.

§ 2. Ils peuvent, sous leur responsabilité et à condition d'en informer au préalable l'Inspection générale de la Pharmacie, charger du contrôle de la composition qualitative et quantitative des médicaments, des laboratoires agréés à cet effet par le Ministre de la Santé publique et de la Famille.

§ 3. Les directeurs des laboratoires visés au § 2 tiennent à la disposition de l'Inspection générale de la Pharmacie un échantillon scellé des médicaments analysés, pendant leur durée de validité avec un maximum de cinq ans.

- 1° over de nodige installaties beschikken voor de bewaring, onder de vereiste voorwaarden, van de bij dit besluit bedoelde producten;
- 2° elk preparaat, met beperkt bewaringsvermogen, onmiddellijk vóór het gebruik klaarmaken;
- 3° op het etiket van de aan de zieke afgeleverde recipiënt van een onder 2° van dit artikel bedoeld preparaat, benevens de aanwijzingen betreffende het gebruik en de bewaring van het produkt, de vermelding "Produkt met beperkt bewaringsvermogen" aanbrengen.

(Art. 46. § 1. De officina-apothekers alsook de geneesheren en dierenartsen die vergunning bezitten om een geneesmiddelendepot te houden, zijn verantwoordelijk voor de houdbaarheid van de geneesmiddelen die zij afleveren alsook voor hun conformiteit.

§ 2. Onder hun verantwoordelijkheid en op voorwaarde dat zij er vooraf de Algemene Apothekeninspectie van verwittigen mogen zij de tot dit doel door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin erkende laboratoria met de controle op de kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling van de geneesmiddelen belasten.

§ 3. De directeurs van de in § 2 bedoelde laboratoria houden, gedurende de geldigheidsduur ervan en ten hoogste vijf jaar, een verzegeld monster van de geanalyseerde geneesmiddelen ter beschikking van de Algemene Apothekeninspectie.

Ils transmettent immédiatement au Ministre de la Santé publique et de la Famille les résultats analytiques de tout médicament trouvé non conforme) - A.R. 20 novembre 1962 -.

(Art. 46bis. Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut ordonner aux producteurs et importateurs de spécialités pharmaceutiques déjà enregistrées, la remise d'un échantillon du standard qui a servi à la fabrication ainsi que les normes analytiques.

A défaut de remise dans le délai imparti, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre l'enregistrement de la spécialité et en interdire temporairement la vente) - A.R. du 20 novembre 1962 -.

(L'article 47 est abrogé par A.R. du 20 novembre 1962)-.

(Article 48. § 1er. Lorsqu'il n'existe pas sur le marché de médicament ayant une composition identique en principes actifs ou sous la forme pharmaceutique prescrite, le pharmacien d'officine peut, en vue d'exécuter une prescription médicale nominative en sa possession, importer un médicament à usage humain non enregistré.

§ 2 Lorsqu'un pharmacien d'officine a été invité à exécuter une prescription médicale dans les circonstances visées au § 1er, il peut demander à l'Inspection générale de la pharmacie l'autorisation d'importer une quantité déterminée du médicament en question en vue d'exécuter un certain nombre de prescriptions similaires.

Zij maken onmiddellijk aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de analytische uitslagen over van elk niet-conform bevonden geneesmiddel). - K.B. 20 november 1962 -.

(Art. 46bis. De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan de voortbrengers en invoerders van reeds geregistreerde farmaceutische specialiteiten bevelen een monster van het standaardprodukt, dat voor de fabricage gebruikt werd, alsook de analytische normen ervan over te maken.

Indien het gevraagde binnen de opgelegde termijn niet wordt overgemaakt, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de registratie van de specialiteit schorsen en de verkoop ervan tijdelijk verbieden). - K.B. van 20 november 1962 -.

(Art. 47. wordt ingetrokken bij K.B. van 20 november 1962).

(Artikel 48. § 1. Wanneer geen geneesmiddel met identieke samenstelling in actieve bestanddelen of onder de voorgeschreven farmaceutische vorm op de markt aanwezig is, mag de officina-apotheker, met het oog op de uitvoering van een in zijn bezit zijnde nominatief medisch voorschrift, een niet geregistreerd geneesmiddel voor menselijk gebruik invoeren.

§ 2. De officina-apotheker die om de uitvoering van een medisch voorschrift werd verzocht in de omstandigheden bedoeld in § 1, kan aan de Algemene Farmaceutische Inspectie toelating vragen om een bepaalde hoeveelheid van het betrokken geneesmiddel in te voeren ten einde een aantal soortgelijke voorschriften te kunnen uitvoeren.

La demande est faite par lettre recommandée à la poste. Elle indique la dénomination du médicament et la quantité concernée.

Si un refus d'autorisation n'est pas notifié au demandeur dans le mois qui suit l'envoi de la demande, l'autorisation est considérée comme accordée.

Un refus est sans incidence sur l'attribution d'autres autorisations en vertu du présent paragraphe ou sur les importations effectuées en application du § 1er.

§ 3. Le non respect des dispositions du présent article entraîne le retrait de toutes les autorisations qui ont été délivrées au pharmacien en question en application du § 2.

Art. 48bis. Un médicament non enregistré à usage vétérinaire ne peut être importé par le pharmacien d'officine que dans les conditions suivantes :

- 1° il ne peut pas exister sur le marché de médicament ayant une composition identique en principes actifs ou ayant un effet thérapeutique équivalent;
- 2° le médicament doit être prescrit par un médecin vétérinaire habilité à exercer la médecine vétérinaire en Belgique
- 3° la prescription doit être datée et signée par le médecin vétérinaire prescripteur et comprendre les indications suivantes :

De aanvraag wordt ingediend per aangetekende brief en vermeldt de benaming van het geneesmiddel en de betrokken hoeveelheid.

Indien binnen de maand na de verzending van de aanvraag, geen weigering van de toelating werd medegedeeld aan de aanvrager, wordt de toelating geacht te zijn toegekend.

Een weigering is zonder gevolg op het verlenen van andere toelatingen krachtens deze paragraaf of op de invoer, uitgevoerd in toepassing van § 1.

§ 3. Bij niet naleving van de bepalingen van dit artikel, worden alle toelatingen die met toepassing van § 2 aan de betrokken apotheken werden verleend, ingetrokken.

Art. 48bis. Een niet-geregistreerd geneesmiddel voor diergeneeskundig gebruik mag door de officina-apotheker slechts worden ingevoerd onder de volgende voorwaarden :

- 1° er mag op de markt geen geneesmiddel bestaan met een identieke samenstelling in actieve bestanddelen of met een gelijkwaardige therapeutische werking;
- 2° het geneesmiddel moet worden voorgeschreven door een dierenarts, die gemachtigd is de diergeneeskunde in België uit te oefenen
- 3° het voorschrift moet door de voorschrijvende dierenarts gedateerd en ondertekend worden en de volgende vermeldingen bevatten :

- a) - l'identité du prescripteur,
- b) - l'identité du propriétaire ou du détenteur des animaux,
- c) - le nombre d'animaux concernés,
- d) - la date à laquelle l'examen des animaux a été effectué par le prescripteur,
- e) - qu'il n'existe pas sur le marché de médicament ayant un effet thérapeutique équivalent.

Art 48ter § 1er. Le pharmacien d'officine doit transcrire ou faire transcrire immédiatement, sans blanc ni surcharge, dans un registre particulier, aussi bien l'importation que la délivrance de tout médicament soumis aux dispositions des articles 48 et 48bis.

Il mentionne :

- 1° - la dénomination du médicament,
- 2° - la quantité concernée,
- 3° - l'identité du destinataire,
- 4° - l'identité de l'exportateur,
- 5° - la date d'importation,
- 6° - la date de délivrance.

Il doit en outre transmettre trimestriellement à l'Inspection générale de la pharmacie une copie des inscriptions effectuées au registre au cours du trimestre écoulé.

§ 2. Sans préjudice de la responsabilité du prescripteur, le pharmacien d'officine assume la responsabilité du médicament qu'il importe conformément aux dispositions du présent arrêté.

- a) - de l'identité van de voorschrijver;
- b) - de l'identité van de eigenaar of houder van de dieren,
- c) - het aantal betrokken dieren,
- d) - de datum waarop het onderzoek van de dieren door de voorschrijver werd uitgevoerd,
- e) - dat er op de markt geen geneesmiddel met een gelijkwaardige therapeutische werking bestaat.

Art. 48ter § 1. De officina-apotheker dient onmiddellijk zonder blanco of overschrijven, zowel de invoer als de aflevering van de aan de bepalingen van de artikelen 48 en 48bis onderworpen geneesmiddelen, in te schrijven of te laten inschrijven in een bijzonder register.

Hij vermeldt :

- 1° - de benaming van het geneesmiddel,
- 2° - de betrokken hoeveelheid,
- 3° - de identiteit van de bestemming,
- 4° - de identiteit van de uitvoerder,
- 5° - de datum van invoer,
- 6° - de datum van aflevering.

Bovendien maakt hij elk trimester aan de Algemene Farmaceutische Inspectie een copie over van de registerinschrijvingen gedurende het afgelopen trimester.

§ 2. Onverminderd de verantwoordelijkheid van de voorschrijver, is de officina-apotheker verantwoordelijk voor het geneesmiddel dat hij overeenkomstig de bepalingen van dit besluit invoert.

Art. 48quater. Les dispositions des articles 48, 48bis et 48ter ne sont pas applicables aux médicaments dont l'enregistrement est radié ou suspendu.) - A.R. 29 janvier 1987 -.

CHAPITRE XI - DU CONTROLE ET DES SANCTIONS

Art. 49. § 1er. Sans préjudice des devoirs qui incombent aux officiers de police judiciaire, les inspecteurs des pharmacies ont pour mission de veiller à l'application des dispositions du présent arrêté.

§ 2. La même mission incombe aux fonctionnaires de l'Institut d'hygiène et d'Epidémiologie en ce qui concerne les sérums, vaccins, antigènes, préparations microbiennes thérapeutiques, produits de perfusions ou transfusion, ligatures chirurgicales, pansements stériles, matériel stérile de perfusion, de transfusion ou de drainage, matériel de substitution ou de prothèse interne.

§ 3. La prise d'échantillons sera opérée conformément aux dispositions de l'arrêté royal du 28 février 1891 contenant règlement relatif à l'inspection du commerce des denrées alimentaires et au mode de prise d'échantillons.

Art. 48quater. De bepalingen van de artikelen 48, 48bis en 48ter zijn niet van toepassing op de geneesmiddelen waarvan de registratie is geschrapt of geschorst.) - K.B. 29 januari 1987 -.

HOOFDSTUK XI - TOEZICHTS- EN STRAFBEPALINGEN

Art. 49. § 1. Onverminderd de plichten van de officieren van de gerechtelijke politie, hebben de inspecteurs van de apotheken opdracht te waken voor de toepassing van de bepalingen van dit besluit.

§ 2. Voor de sera, vaccins, antigenen, therapeutische microbische preparaten, perfusie- of transfusieprodukten, heelkundige hechtmiddelen, steriele verbandstoffen, steriel perfusie- transfusie- of drainagematerieel, alsmede materieel voor vervanging of inwendige prothese, hebben ook de ambtenaren van het Instituut voor hygiëne en epidemiologie die opdracht.

§ 3. De monsters worden genomen overeenkomstig de bepalingen van het koninklijk besluit van 28 februari 1891, betreffende het toezicht over de handel in eetwaren en de wijze waarop de monsters dienen genomen.

§ 4. (Sur simple demande de l'inspecteur général des pharmacies, le détenteur d'autorisation lui transmet authentifiés de sa signature, une copie du protocole d'analyse prévu à l'article 15 et le détail des méthodes analytiques utilisées). - A.R. 10 février 1961 -.

Art. 50. Les détenteurs d'autorisation ne peuvent s'opposer à l'enlèvement immédiat des médicaments qui sont trouvés altérés ou non conforme aux dispositions légales et réglementaires ou lorsqu'ils n'ont pas subi les contrôles prescrits.

Ils sont tenus de retirer à leurs frais du marché tout le lot de médicaments, au plus tard dans le mois de la notification de la constatation et de le tenir à la disposition de l'inspecteur des pharmacies.

Art. 51. (Le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre l'une des autorisations prévues à l'article 2, pour une durée ne pouvant excéder un mois, si l'une des conditions déterminées aux articles 3, 4, 15 à l'article 20, 3°, 4°, 5°, 6°, 7° ainsi qu'aux articles 22 bis, 29 et 50 n'est plus remplie) - A.R. 5 juin 1964 -.

La durée de suspension peut être de deux mois pour le détenteur d'autorisation visé à l'article 16.

La suspension peut s'appliquer à tout ou partie de l'activité de l'entreprise visée.

§ 4. (Op eenvoudig verzoek van de inspecteur-generaal van de apotheken, doet de vergunninghouder hem een afschrift van het gevraagde analyse-protocol, bedoeld in artikel 15, en het detail van de aangewende analyse-methodes, voor overeenkomstig getekend, geworden). - K.B. 10 februari 1961 -.

Art. 50. De vergunninghouders mogen er zich niet tegen verzetten dat geneesmiddelen die ontaard of niet conform de wetten en verordeningen op de geneesmiddelen worden bevonden, of de voorgeschreven controles niet hebben ondergaan, onmiddellijk worden weggehaald.

Zij zijn verplicht, uiterlijk binnen één maand na de kennisgeving van de vaststelling, op eigen kosten, de ganse partij geneesmiddelen uit de handel te trekken en ze ter beschikking van de apothekeninspectie te houden.

Art. 51 (De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin kan een van de in artikel 2 bedoelde vergunningen voor een termijn van ten hoogste één maand schorsen, indien één van de in artikelen 3, 4, 15, in artikel 20, 3°, 4°, 5°, 6°, 7° alsmede in de artikelen 22bis, 29 en 50 gestelde voorwaarden niet meer nageleefd wordt). - K.B. 5 juni 1964 -.

Voor de in artikel 16 bedoelde vergunninghouder kan de schorsingsduur twee maanden bedragen.

De schorsing slaat op de totale activiteit van het betrokken bedrijf of op een deel ervan.

La proposition de suspension est faite au Ministre de la Santé publique et de la Famille par le fonctionnaire pharmacien visé à l'article 5, qui transmet une copie de son rapport à l'intéressé par lettre recommandée à la poste.

Le Ministre statue après avoir pris l'avis motivé de la commission consultative prévue à l'article 6.

En cas de nouvelle infraction dans les cinq ans qui suivent une suspension, l'autorisation peut être retirée par le Ministre, sur avis motivé de la commission consultative; cet avis est donné dans les trente jours.

La commission consultative ne donne son avis dans les deux cas qu'après avoir entendu l'intéressé sur ses moyens de défense.

Art. 52. (Sans préjudice de l'application des peines prévues par l'article 17 de la loi du 12 mars 1818 réglant tout ce qui est relatif à l'exercice des différentes branches de l'art de guérir, les infractions aux dispositions du présent arrêté sont punies conformément à la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments) - A.R. 26 août 1964 -.

Art. 53. Indépendamment des poursuites judiciaires et des mesures administratives prévues par le présent arrêté, s'il est constaté que le détenteur d'autorisation met sur le marché un médicament importé avant d'avoir fait procéder à l'établissement de la conformité en faisant effectuer l'analyse qualitative complète et l'analyse quantitative d'au moins tous les principes actifs de ce médicament, ou si le médicament, bien que trouvé conforme, a été mis sur le marché, l'intéressé doit soumettre à l'examen d'un laboratoire agréé tous les lots de ce médicament importés ultérieurement.

Het voorstel tot schorsing wordt bij de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin ingediend door de in artikel 5 genoemde ambtenaar-apotheker, die bij een ter post aangezekende brief een afschrift van zijn verslag aan de betrokkene doet toekomen.

De Minister doet uitspraak, na vooraf advies van de in artikel 6 bedoelde commissie van advies te hebben ingewonnen.

Indien een nieuwe overtreding gepleegd wordt binnen vijf jaar na een schorsing, kan de vergunning door de Minister ingetrokken worden op gemotiveerd advies van de commissie van advies; dit advies wordt binnen dertig dagen verstrekt.

De commissie brengt in beide gevallen slechts advies uit, nadat betrokkene werd onderhoord in zijn verdedigingsbesluiten.

Art. 52. (Onverminderd de straffen bepaald in artikel 17 van de wet van 12 maart 1818, tot regeling van al wat het uitoefenen der verschillende takken der geneeskunde betreft, wordt overtreding van de bepalingen van dit besluit gestraft overeenkomstig de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen) - K.B. 26 augustus 1964 -.

Art. 53. Onverminderd de rechtsvervolgingen en administratieve maatregelen in dit besluit bepaald, moet de vergunninghouder, wanneer vastgesteld wordt dat hij een geïmporteerd geneesmiddel in de handel brengt, vooraleer het conform te hebben doen verklaren door de volledige kwalitatieve analyse en de kwantitatieve analyse van ten minste alle actieve bestanddelen van het geneesmiddel te laten verrichten, of dat een niet-conform geneesmiddel in de handel werd gebracht, al de later ingevoerde partijen van dit geneesmiddel aan het onderzoek van een erkend laboratorium onderwerpen.

Cette obligation lui est notifiée par le fonctionnaire-pharmacien par lettre recommandée à la poste.

Il peut, par lettre recommandée à la poste, interjeter appel dans les huit jours auprès du Ministre de la Santé publique et de la Famille, qui statue endéans les trente jours, après avoir pris l'avis de la commission consultative.

Art. 54. § 1er. Sans préjudice de sanctions pénales éventuelles, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut suspendre pour quinze jours l'inscription à la liste des pharmaciens d'industrie, ou tout pharmacien d'industrie qui a faussement attesté la conformité d'un médicament.

§ 2. En cas de récidive dans les cinq ans, la durée de suspension peut être portée à un an.

(§ 3. Ces décisions sont prises après avoir pris l'avis de la commission consultative prévue à l'article 6. Celle-ci ne donne son avis qu'après avoir entendu les intéressés sur leurs moyens de défense) - A.R. 12 décembre 1977 -.

CHAPITRE XII - DISPOSITIONS FINALES

Art. 55. Les membres non-fonctionnaires des commissions prévues au présent arrêté sont indemnisés de leurs frais de déplacement et reçoivent des jetons de présence selon le tarif prévu pour les membres de commissions permanentes du Ministère de la Santé publique et de la Famille.

Die verplichting wordt hem ter kennis gebracht door de in artikel 5 genoemde ambtenaar-apotheker bij een ter post aangetekend schrijven.

Hij kan bij een ter post aangetekend schrijven binnen acht dagen beroep instellen bij de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, die binnen dertig dagen en op advies van de commissie van advies uitspraak doet.

Art. 54. § 1. Onverminderd de eventueel toe te passen strafrechterlijke sancties, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin de inschrijving op de lijst van de industrie-apothekers voor vijftien dagen schorsen ten opzichte van een industrie-apotheker die ten onrechte een geneesmiddel conform heeft verklaard.

§ 2. In geval van herhaling binnen vijf jaar, kan de schorsingsduur op één jaar worden gebracht.

(§ 3. Deze beslissingen worden genomen nadat het advies werd ingewonnen van de commissie voorzlen in artikel 6. Deze commissie geeft enkel haar advies, nadat ze de geïnteresseerden over hun middelen ter verdediging heeft gehoord). - K.B. 12 december 1977 -.

HOOFDSTUK XII - SLOTBEPALINGEN

Art. 55. De leden niet-ambtenaren van de bij dit besluit bepaalde commissies, worden voor hun verplaatsingskosten vergoed en ontvangen presentiegeld volgens het tarief dat is vastgesteld voor de leden van de vaste commissies van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin.

Art. 56. Les autorisations accordées en vertu de l'arrêté royal du 20 août 1955 demeurent valables pour autant que les intéressés aient, dans les six mois de la publication du présent arrêté, souscrit les engagements stipulés par celui-ci, et communiqué les renseignements qu'il prescrit de fournir.

Les demandes d'autorisation introduites au cours de la même période ne seront prises en considération que si les mêmes conditions se trouvent remplies.

Art. 57. Tout bénéficiaire d'une dérogation accordée en vertu de l'arrêté royal du 20 août 1955 devra introduire une nouvelle demande dans les six mois de la publication du présent arrêté. Cette demande fera l'objet d'un examen.

Art. 58. Dès l'entrée en vigueur des dispositions du présent arrêt, seront abrogés :

- 1° l'arrêté royal du 11 septembre 1936, portant réglementation des sérums antidiphthériques, antitétaniques, modifié par l'arrêté du Régent du 11 février 1947 et par l'arrêté royal du 18 décembre 1950;
- 2° l'arrêté royal du 12 septembre 1936, portant réglementation des vaccins anti-varioliques, antityphiques et antiparatyphiques;
- 3° l'arrêté royal du 13 septembre 1936, portant réglementation de l'anatoxine diphthérique modifié par l'arrêté du Régent du 13 février 1947;

Art. 56. De vergunningen toegestaan op grond van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, blijven geldig voor zover belanghebbenden binnen zes maanden na de bekendmaking van het onderhavig besluit, de verbintenissen aangaan welke het voorschrift en de krachtens dit besluit te verstrekken inlichtingen mededelen.

Aanvragen om vergunning, ingediend gedurende hetzelfde tijdbestek, komen enkel onder dezelfde voorwaarden in aanmerking.

Art. 57. Hij die een afwijking heeft bekomen op grond van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, moet binnen zes maanden na de bekendmaking van het onderhavig besluit, een nieuwe aanvraag indienen. Over die aanvraag wordt dan een onderzoek ingesteld.

Art. 58. Bij het inwerkingtreden van de bepalingen van dit besluit worden opgeheven :

- 1° het koninklijk besluit van 11 september 1936, houdende reglementering op de antidiphtherie- en antitetanuserums, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 11 februari 1947 en bij het koninklijk besluit van 18 december 1950;
- 2° het koninklijk besluit van 12 september 1936, houdende reglementering op de antipokken-, antityphus- en antiparatyphusvaccins;
- 3° het koninklijk besluit van 13 september 1936, houdende reglementering op de diphtherie-anatoxine, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 13 februari 1947;

- 4° l'arrêté royal du 9 avril 1940, portant réglementation du sérum anti-gangréneux, modifié par les arrêtés du Régent du 6 février 1946 et du 10 février 1947;
- 5° l'arrêté du Régent du 11 février 1946, portant réglementation de la fabrication des sérums, vaccins, toxines et anatoxines, des catguts, ainsi que des pansements stériles;
- 6° l'arrêté du Régent du 11 février 1946, portant réglementation de l'anatoxine tétanique, modifiée par l'arrêté du Régent du 12 février 1947;
- 7° l'arrêté du Régent du 27 janvier 1947, organisant le contrôle des sérums, vaccins, toxines, anatoxines, des catguts et des pansements stériles de fabrication étrangère;
- 8° l'arrêté royal du 12 juin 1953, organisant le contrôle des substances et préparations antibiotiques, modifié par l'arrêté royal du 20 août 1955;
- 9° l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments, modifié par l'arrêté royal du 22 février 1958;
- 10° l'arrêté royal du 20 mars 1956, portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments;
- 4° het koninklijk besluit van 9 april 1940, houdende reglement op de gangreenserum, gewijzigd bij de besluiten van de Regent van 6 februari 1946 en van 10 februari 1947;
- 5° het besluit van de Regent van 11 februari 1946, houdende reglement op de bereiding van sera, vaccins, toxines en anatoxines, catgut, steriele verbandstoffen;
- 6° het besluit van de Regent van 11 februari 1946, houdende reglementering op het tetanus-anatoxine, gewijzigd bij het besluit van de Regent van 12 februari 1947;
- 7° het besluit van de Regent van 27 januari 1947, tot regeling van het toezicht op sera, vaccins, toxines en anatoxines, catguts en steriele verbandstoffen van uitheems fabrikaat.
- 8° het koninklijk besluit van 12 juni 1953, tot regeling van de controle op de antibiotische stoffen en preparaten, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 20 augustus 1955;
- 9° het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot, gewijzigd bij het koninklijk besluit van 22 februari 1958;
- 10° het koninklijk besluit van 20 maart 1956, houdende benoemingen bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot;

11° l'arrêté royal du 20 mars 1956, nommant le président et le président suppléant du conseil de conciliation et d'arbitrage, prévu à l'article 16 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments;

12° l'arrêté royal du 13 juin 1957, portant nomination au sein de la commission consultative prévue à l'article 6 de l'arrêté royal du 20 août 1955, concernant la fabrication, la préparation et le commerce en gros des médicaments.

Art. 59. (Le présent arrêté entre en vigueur six mois après sa publication au Moniteur Belge, à l'exception :

- 1° des articles 56 et 57 qui entrent immédiatement en vigueur;
- 2° des dispositions de l'article 48, 2° qui entrent en vigueur trois ans après sa publication au Moniteur Belge;
- 3° des dispositions des articles 13, 33 à 37 qui entrent en vigueur douze mois après sa publication au Moniteur Belge.

Toutefois, les articles 33 à 37 sont applicables, à partir du 1er janvier 1961, pour toute nouvelle spécialité ou nouveau conditionnement de spécialité pharmaceutique qui, à cette date, n'a pas fait l'objet d'une autorisation en vertu de l'article 2 du présent arrêté)
- A.R. 6 décembre 1960 -.

Art. 60. Notre Ministre de la Santé publique et de la Famille est chargé de l'exécution du présent arrêté.

11° het koninklijk besluit van 20 maart 1956, houdende benoeming van de voorzitter en van de plaatsvervangende voorzitter van de verzoenings- en arbitrage raad bedoeld bij artikel 16 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot;

12° het koninklijk besluit van 13 juni 1957, houdende benoeming bij de commissie van advies bedoeld bij artikel 6 van het koninklijk besluit van 20 augustus 1955, betreffende de groothandel in geneesmiddelen, hun fabricage en hun bereiding in het groot.

Art. 59. (Dit besluit treedt in werking zes maanden na zijn bekendmaking in het Belgisch Staatsblad, met uitzondering :

- 1° van de artikelen 56 en 57 die onmiddellijk in werking treden;
- 2° van de beschikkingen van artikel 48, 2°, die drie jaar na de bekendmaking in het Belgisch Staatsblad in werking treden;
- 3° van de beschikkingen van de artikelen 13, 33 tot 37 die twaalf maanden na de bekendmaking in het Belgisch Staatsblad in werking treden.

Nochtans zijn de artikelen 33 tot 37 van toepassing vanaf 1 januari 1961, op elke nieuwe specialiteit of nieuwe verpakking van een pharmaceutische specialiteit waarvan, op die datum, geen vergunning werd verleend krachtens artikel 2 van dit besluit). - K.B. 6 december 1960 -.

Art. 60. Onze Minister van Volksgezondheid en van het Gezin is belast met de uitvoering van dit besluit.

LE ROI,
Le Ministre de la Santé publique,

Art. 6 de l'arrêté royal du 5 juin 1964.

Les autorisations de faire le commerce ou la distribution en gros de médicaments, en vigueur à la date de la publication du présent arrêté, deviennent caduques à l'expiration d'un délai de trois mois à dater de cette publication à moins qu'elles n'aient fait l'objet d'une demande de renouvellement qui, sans peine forclusion, doit être adressée dans le même délai et sous pli recommandé au Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Le dépôt de cette demande entraîne de plein droit la prorogation de l'autorisation en cours jusqu'à ce qu'il ait été statué sur cette demande.

Art. 3 de l'A.R. du 16 octobre 1967.

Dans le délai d'un an à dater du jour de la publication du présent arrêté au Moniteur Belge, le détenteur d'une autorisation de fabriquer, de préparer ou d'importer des médicaments est tenu de fournir les renseignements visés à l'article 2, en ce qui concerne les médicaments qu'il fabrique, prépare ou importe et ce à l'exclusion des médicaments soumis à la formalité de l'enregistrement.

A.R. 1er août 1985 :

Art. 4. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au Moniteur belge à l'exception de l'article 3 qui entre en vigueur le 1er septembre 1986. (art. 20, 3°).

A.R. 14 août 1989 :

Art. 2. Les pharmaciens inscrits sur la liste à la date de l'entrée en vigueur du présent arrêté conservent le bénéfice de cette inscription.

DE KONING,
De Minister van Volksgezondheid,

Art. 6 van het K.B. van 5 juni 1964.

De op de datum van de bekendmaking van dit besluit bestaande vergunningen voor het drijven van handel in geneesmiddelen of het distribueren van geneesmiddelen in het groot, vervallen na verloop van een termijn van drie maanden met ingang van de datum van deze bekendmaking, tenzij daarvoor een aanvraag tot vernieuwing ingediend werd, welke op straffe van niet-ontvankelijkheid binnen dezelfde termijn en per aangetekende brief aan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin moet toegestuurd worden.

Het indienen van die aanvraag heeft van rechtswege voor gevolg de verlenging van de lopende vergunning, totdat over die aanvraag beslist werd.

Art. 3 van het K.B. van 16 oktober 1967.

Binnen een termijn van één jaar, vanaf de dag waarop dit besluit in het Belgisch Staatsblad is bekendgemaakt, moet de houder van een vergunning voor het fabriceren, bereiden en invoeren van geneesmiddelen de in artikel 2 bepaalde inlichtingen verstrekken, betreffende de geneesmiddelen die hij fabriceert, bereidt of invoert, met uitsluiting van de geneesmiddelen die aan de formaliteit van de registratie zijn onderworpen.

K.B. 1 augustus 1985

Art. 4. Dit besluit treedt in werking de dag waarop het in het Belgisch Staatsblad wordt bekendgemaakt met uitzondering van artikel 3 dat in werking treedt op 1 september 1986. (art. 20, 3°).

K.B. 14 augustus 1989 :

Art. 2. De apothekers die op de datum van het in werking treden van dit besluit op de lijst zijn ingeschreven, behouden het voordeel van deze inschrijving.

Annexe
Bijlage

Liste des diplômes, certificats et autres titres visés à l'article 12 § 1, 1°, b de l'arrêté royal du 6 juin 1960 :

a) au Danemark :

bevis for bestaet farmaceutisk kandidatexamen (certificat attestant la réussite de l'examen de candidat en pharmacie);

b) en république fédérale d'Allemagne :

1) Zeugnis über die Staatliche Pharmazeutische Prüfung (certificat d'examen d'Etat de pharmacien) délivré par les autorités compétentes;

2) les attestations des autorités compétentes de la république fédérale d'Allemagne sanctionnant l'équivalence des titres de formation délivrés, à partir du 8 mai 1945, par les autorités compétentes de la République démocratique allemande avec les titres visés au point 1);

c) en Grèce :

πιστοποιητικό των αρμοδίων αρχών, ικανότητας άσκησης της φαρμακευτικής χορηγούμενο μετά κρατική εξέταση (certificat attestant la capacité d'exercer l'activité de pharmacien, délivré par les autorités compétentes à l'issue d'un examen d'Etat);

d) en France :

le diplôme d'Etat de pharmacien délivré par les universités ou le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie délivré par les universités;

e) en Irlande

le certificat de Registered Pharmaceutical Chemist;

Lijst van de diploma's, certificaten en andere getuigschriften waarvan sprake in artikel 12 § 1, 1° b van het koninklijk besluit van 6 juni 1960 :

a) in Denemarken :

bevis for bestaet farmaceutisk kandidatexamen (verklaring inzake het met goed gevolg afleggen van het kandidaats-examen op het terrein van de farmacie).

b) in Duitsland

1) Zeugnis über die Staatliche Pharmazeutische Prüfung (certificaat betreffende het staatsexamen van apotheker).

2) De verklaringen van de bevoegde instanties van de Bondsrepubliek Duitsland waarbij de gelijkwaardigheid van de sedert 8 mei 1945 door de bevoegde instanties van de Duitse Democratische Republiek uitgereikte opleidingstitels met de sub 1 bedoelde titels wordt bekrachtigd.

c) in Griekenland :

πιστοποιητικό των αρμοδίων αρχών, ικανότητας άσκησης της φαρμακευτικής χορηγούμενο μετά κρατική εξέταση (Het door de bevoegde autoriteiten na een staatsexamen afgegeven certificaat van bekwaamheid voor het uitoefenen van de werkzaamheden van apotheker).

d) in Frankrijk :

Het door de universiteiten afgegeven staatsdiploma van apotheker of staatsdiploma van doctor in de farmacie.

c) in Ierland :

Het certificaat van "Registered Pharmaceutical Chemist".

f) en Italie :

le diplôme ou certificat habilitant à l'exercice de la profession de pharmacien obtenu à la suite d'un examen d'Etat;

g) au Luxembourg :

le diplôme d'Etat de pharmacien délivré par le jury d'examen d'Etat et visé par le ministre de l'éducation nationale;

h) aux Pays-Bas :

het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd apothekersexamen (certificat attestant la réussite de l'examen de pharmacien);

i) au Royaume-Uni :

le certificat de Registered Pharmaceutical Chemist.

f) in Italië :

Het diploma of certificaat van bevoegdheid tot de uitoefening van het beroep van apotheker, verkregen na het afleggen van een staatsexamen.

g) in Luxemburg :

Het Staatsdiploma van apotheker, afgegeven door de Commissie voor het Staatsexamen en voor gezien getekend door de Minister van Onderwijs.

h) in Nederland :

Het getuigschrift van met goed gevolg afgelegd apothekersexamen.

i) in het Verenigd Koninkrijk :

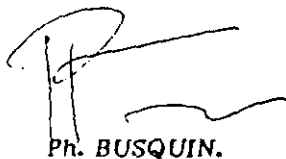
Het certificaat van "Registered Pharmaceutical Chemist".

Vu pour être annexé à Notre arrêté du 14-08-1989
Gezien om te worden gevoegd bij ons besluit van



PAR LE ROI :
Le Ministre des Affaires sociales,

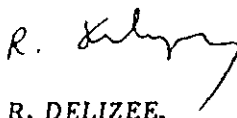
VAN KONINGSWEGE :
De Minister van Sociale Zaken,



Ph. BUSQUIN.

Le Secrétaire d'Etat à la Santé publique,

De Staatssecretaris voor Volksgezondheid,



R. DELIZEE.

TEXTO 2.

"Circulaire No. 368, Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques, Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement. Inspection Generale de la Pharmacie".

Circular No. 368, "Directrices relativas a la preparación de un expediente para la obtención de una Derogación de algunos artículos de la Real Resolución de 6 de junio de 1960 relativa a la fabricación, preparación y distribución al por mayor de medicamentos y a su dispensación para un medicamento destinado a ensayos terapéuticos, Ministerio de la Salud Pública y Medio ambiente, 26.10.89".



INSPECTION GÉNÉRALE
DE LA PHARMACIE

Circulaire n° 368

Aux détenteurs d'autorisation et
aux pharmaciens d'industrie

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉFÉRENCES

NOS RÉFÉRENCES
IP/VdB/

ANNEXES

OBJET

Directives relatives à la composition d'un dossier pour l'obtention d'une dérogation à certains articles de l'arrêté royal du 6 juin 1960 relatif à la fabrication, à la préparation et à la distribution en gros des médicaments et à leur dispensation pour un médicament destiné à des essais thérapeutiques.

L'article 43 de l'arrêté susmentionné du 6 juin 1960 prévoit que le Ministre peut, sur demande du détenteur d'autorisation et sous sa responsabilité, le dispenser des obligations de cet arrêté, s'il s'agit d'un médicament nouveau destiné à des essais thérapeutiques.

Toute demande de dérogation à l'A.R. du 6 juin 1960 doit contenir uniquement les données suivantes :

- un formulaire D1 (2x) avec les renseignements, prévus à l'article 3 § 1, 7° de l'arrêté susmentionné du 6 juin 1960,
- un formulaire D2,
- le nom du médicament, le groupe pharmacologique et les indications thérapeutiques,
- les noms des expérimentateurs,
- le lieu où l'expérimentation aura lieu,
- les quantités exactes que chaque expérimentateur recevra,
- un accord écrit et signé des expérimentateurs dans lequel est mentionné qu'ils participent aux essais après réception d'une information toxico-pharmacologique suffisante,
- l'avis du comité d'éthique (s'il existe)
- l'information destinée au patient
- la situation du médicament à l'étranger ou en Belgique (phase I, II, III, IV déjà enregistré, dans le commerce, etc...)

Afin de préserver la qualité chimico-pharmaceutique des lots de fabrication, destinés aux essais thérapeutiques, la dérogation se limitera aux articles 3 § 1 3°, 4 § 1 3°, 22 al. 1 et 44 al. 1 de l'arrêté susmentionné, sauf si des circonstances spécifiques permettaient une dérogation à d'autres articles de cet arrêté.

Cette dérogation est accordée pour une durée d'un an, elle peut être renouvelée à la demande du détenteur d'autorisation.

L'INSPECTEUR GÉNÉRAL
COORDINATEUR,

J. ALLARD.-

MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE
ET DE LA FAMILLE

INSPECTION DE LA PHARMACIE

DECLARATION D'UN MEDICAMENT NON ENREGISTRE

(art. 3, 7° de l'arrêté royal du 6 juin 1960)

- Il faut faire une déclaration par médicament simple ou composé. Des produits n'ayant pas une composition rigoureusement identique au point de vue qualitatif ou quantitatif sont considérés comme des médicaments différents et doivent faire l'objet d'autant de déclarations séparées.
- Ne peuvent faire l'objet d'une déclaration que les médicaments sous forme pharmaceutique qui ne doivent pas être enregistrés en vertu des dispositions de l'arrêté royal du 10 octobre 1966. Sont compris dans cette catégorie, les médicaments qui, à l'exclusion des spécialités pharmaceutiques, étaient mis sur le marché antérieurement à la date d'entrée en vigueur de la loi du 25 mars 1964 par le déclarant ou par une autre personne qui a transféré explicitement au déclarant sa responsabilité de mise sur le marché. Des preuves doivent être fournies.
- La documentation doit être rédigée dans une des langues nationales.
- Dans la case réservée à l'inscription de la composition qualitative et quantitative du médicament, il convient de séparer nettement les composants actifs des autres composants. Chaque composant actif ou non est indiqué en termes usuels avec, en regard, la dénomination commune internationale et enfin la pharmacopée belge, internationale ou étrangère à laquelle on se réfère pour l'analyse de conformité de cette matière. Pour un produit ne se trouvant dans aucune pharmacopée, il faut indiquer la date d'approbation du protocole d'analyse qui doit être soumis à l'examen. Au cas où cette approbation n'aurait pas encore été accordée, il suffit de signaler la date à laquelle la demande en a été faite.
- La déclaration doit être faite par le détenteur de l'autorisation prévue à l'article 2 de l'arrêté royal du 6 juin 1960 à qui incombent pour le médicament déclaré, les obligations de l'article 15 du même arrêté.
- Il faut compléter en deux exemplaires le recto et le verso (sauf la dernière case) du présent formulaire et joindre une fiche (formulaire D 2) dûment complétée.

A COMPLETER ET A SIGNER PAR LE DECLARANT OU S'IL S'AGIT D'UNE SOCIETE
PAR LA OU LES PERSONNES PHYSIQUES HABILITEES EN VERTU DES STATUTS. -

Identité du déclarant :

détenteur de l'autorisation n°

Je déclare que le médicament plus amplement décrit au verso ne doit pas être enregistré pour la raison suivante :

A titre de preuve, je joins les documents que je numérote :

Je joins également la méthode détaillée de contrôle du médicament fini réellement appliquée par le pharmacien d'industrie responsable (1), et s'il y a lieu, les indications thérapeutiques ainsi que les doses usuelles.

date et signature :

(1) Celui-ci doit viser la méthode et certifier s'il l'applique réellement.

Cette méthode sera subdivisée suivant les rubriques :

a) essais généraux (par exemple : poids moyen, délitage, point de fusion, etc...)

b) identification des composants (1° actifs, 2° autres composants)

c) dosage des principes actifs

d) essais particuliers éventuels

e) essais de stabilité comportant notamment des indications sur :

1) le stockage, éventuellement la décoloration

2) la méthode utilisée pour vérifier la stabilité en donnant le pourcentage d'erreur de la méthode.

COMPOSITION DU MEDICAMENT

mettre la dénomination commune internationale ou à défaut le terme usuel

	qualitative	quantitative	références des normes analytiques
Composants actifs			
Autres composants			
dénomination usuelle éventuelle : forme pharmaceutique : présentation : destination après fabrication ou importation (1) :			

(1) indiquer ici si ce médicament est vendu en gros par le fabricant ou importateur ou s'il est remis à un concessionnaire ou un autre intermédiaire avant sa mise sur le marché. Dans ces derniers cas en donner l'identité.

Les services de l'Inspection générale de la Pharmacie tiennent note de la présente déclaration faite en vertu de l'article 3.7° de l'arrêté royal du 6.6.1960.

Cette déclaration a été répertoriée le

sous le numéro

Il est recommandé d'indiquer ce numéro sur l'emballage extérieur du médicament.

L'INSPECTEUR GENERAL,

B. HUYGHE.

dénomination usuelle éventuelle		forme pharmaceutique
COMPOSITION : séparer les composants actifs des autres par un trait rouge.		fabriqué en Belgique importé en vrac importé conditionné (biffer les mentions inutiles)
qualitative	quantitative	producteur ou importateur :
		destination du produit :
		producteur éventuel à l'étranger :
si nécessaire, continuer au verso		

COMPOSITION (a.u.t.e.)

date d'inscription au répertoire.

formulaire D 2

TEXTO 3.

"25 MARS 1964.- Loi sur les médicaments, M. B. 17 avril 1964, Ministère de la Santé Publique at de l'Environnement".

Ley sobre los medicamentos, del 25 de marzo de 1964, Boletín Ministerial de 17 de abril de 1964, Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente.

KONINKRIJK BELGIE

Ministerie van Volksgezondheid
en Leefmilieu

25 MAART 1964 - Wet op de genees-
middelen (B.S. 17 april 1964).

Wijzigingen :

- Errata B.S. 6 mei 1964
- Wet 16 juni 1970 - B.S. 2 septem-
ber 1970
- Wet 9 juli 1975 - B.S. 26 september
1975.
- Wet 21 juni 1983 - B.S. 15 juli
1983.
- Wet 22 december 1989 - B.S. 30
december 1989.
- Wet 20 juli 1990 - B.S. 01.08.1990.
- Wet 9 december 1990 - B.S.
09.01.1991.

BOUDEWIJN, Koning der Belgen,

Aan allen die nu zijn en hierna wezen
zullen, Onze Groet.

De Kamers hebben aangenomen en
Wij bekrachtigen hetgeen volgt :

(Artikel 1. Onder geneesmiddel wordt
verstaan elke enkelvoudige of samen-
gestelde substantie, aangediend als
hebbende therapeutische of profylac-
tische eigenschappen met betrekking
tot ziekten bij mens of dier.

Is eveneens geneesmiddel elke enkel-
voudige of samengestelde substantie
die bestemd is om aan mens of dier
te worden toegediend ten einde een
medische diagnose te stellen of om
organische functies te herstellen, te
verbeteren of te wijzigen) - Wet 21
juni 1983 -.

(Art. 1bis. § 1. In het belang van
de gezondheid van mens of dier of om
bedrog of vervalsing op die gebieden
te voorkomen, kan de Koning de be-
palingen van deze wet geheel of ge-
deeltelijk toepasselijk maken op :

ROYAUME DE BELGIQUE.

Ministère de la Santé publique
et de l'Environnement

25 MARS 1964 - Loi sur les médica-
ments (M.B. 17 avril 1964).

Modifications :

- Errata M.B. 6 mai 1964
- Loi 16 juin 1970 - M.B. 2 septem-
bre 1970
- Loi 9 juillet 1975 - M.B. 26 sep-
tembre 1975.
- Loi 21 juin 1983 - M.B. 15 juillet
1983.
- Loi du 22 décembre 1989 - M.B. 30
décembre 1989.
- Loi du 20 juillet 1990 - M.B.
01.08.1990.

BAUDOUIN, Roi des Belges,

A tous, présents et à venir, Salut.

Les Chambres ont adopté et Nous
sanctionnons ce qui suit :

(Article 1er. On entend par médica-
ment, toute substance ou composition
présentée comme possédant des pro-
priétés curatives ou préventives à
l'égard des maladies humaines ou ani-
males.

Est également médicament, toute
substance ou composition destinée à
être administrée à l'homme ou à
l'animal en vue d'établir un diagnostic
médical ou à restaurer, corriger ou
modifier des fonctions organiques) -
Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 1 bis. § 1. Dans l'intérêt de la
santé de l'homme ou de l'animal ou en
vue d'empêcher les tromperies ou fal-
sifications en ces domaines, le Roi
peut rendre applicable tout ou partie
des dispositions de la présente loi :

1° voorwerpen en apparaten die aangediend worden als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen of als kunnende meebrengen fysiologische werkingen bij mens of dier;

2° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties, die in de geneeskunst of de diergeneeskunde gebruikt worden;

3° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties die bestemd zijn om gegevens vast te stellen betreffende de gezondheidstoestand of de fysiologische of pathologische toestand van de mens of het dier;

4° voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties die bestemd zijn om zwangerschap bij mens of dier te voorkomen of te bevorderen;

§ 2. Met dezelfde bedoeling kan Hij de bepalingen van deze wet geheel of gedeeltelijk toepasselijk maken op elk ander voorwerp, apparaat, enkelvoudige of samengestelde substantie die Hij aanduidt.

§ 3. Voor de toepassing van de §§ 1 en 2 kan de Koning eveneens specifieke bepalingen uitvaardigen om voorwerpen, apparaten, enkelvoudige of samengestelde substanties te reglementeren, welke Hij aangeduid heeft.

§ 4. De maatregelen die de Koning treft in uitvoering van artikel 1 bis, worden getroffen na gemotiveerd advies van de Hoge Gezondheidsraad) - Wet 21 juni 1983 -.

1° aux objets et appareils présentés comme possédant des propriétés curatives ou préventives ou comme pouvant entraîner des effets physiologiques chez l'homme ou l'animal;

2° aux objets, appareils, substances ou compositions utilisés dans l'art de guérir ou dans la médecine vétérinaire;

3° aux objets, appareils, substances ou compositions destinés à relever des données relatives à l'état de santé ou à l'état physiologique ou pathologique de l'homme ou de l'animal;

4° aux objets, appareils, substances ou compositions destinés à empêcher ou à favoriser la grossesse chez l'être humain ou l'animal;

§ 2. Dans le même but, Il peut rendre applicable tout ou partie des dispositions de la présente loi à tout autre objet, appareil, substance ou composition qu'il désigne.

§ 3. Pour l'application des §§ 1 et 2, le Roi peut également arrêter des dispositions spécifiques pour la réglementation des objets, appareils, substances ou compositions qu'il a désignés.

§ 4. Les dispositions qu'il appartient au Roi de prendre en exécution de l'article 1 bis sont arrêtées après avis motivé du Conseil Supérieur d'Hygiène publique) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 2. De geneesmiddelen moeten voldoen aan de voorschriften van de farmacopee.

In de gevallen en onder de voorwaarden die Hij bepaalt, kan de Koning de verwijzing opleggen naar de internationale farmacopee, naar een vreemde farmacopee of, wanneer die aanwijzingen niet bestaan, naar een wetenschappelijke monografie.

De Koning treft de nodige voorzieningen voor het opstellen, het publiceren en het bijhouden van de farmacopee.

(De officina-apothekers moeten te allen tijde in hun officina beschikken over een exemplaar van de van kracht zijnde farmacopee alsmede over de documentatie die de Koning aanwijst) - Wet 21 juni 1983 -

Art. 3. De Koning kan de apothekers en in het algemeen, degenen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, verplichten in hun officina of depot te bezitten de door hem te bepalen uitrusting, toestellen, instrumenten en reagentia alsook, te allen tijde en in de vereiste hoeveelheid, de geneesmiddelen die voorkomen op de lijsten vastgesteld door de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, als ze voor menselijke geneeskunde, en door de Minister van Landbouw, als ze voor de diergeneeskunde bestemd zijn.

Art. 4. (De bepalingen van de wet betreffende de meeteenheden, de meetstandaarden en de meetwerktuigen) zijn toepasselijk op het voorschrijven en het verkopen van geneesmiddelen.

Art. 2. Les médicaments doivent être conformes aux prescriptions de la pharmacopée.

Dans les cas et aux conditions qu'il détermine, le Roi peut imposer la référence à la pharmacopée internationale, à une pharmacopée étrangère, ou à défaut de ces indications, à une monographie scientifique.

Le Roi arrête les mesures nécessaires à la rédaction, à la publication et à la tenue à jour de la pharmacopée.

(Les pharmaciens d'officine doivent avoir en tout temps dans leur officine, un exemplaire de la pharmacopée en vigueur ainsi que la documentation que le Roi désigne) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 3. Le Roi peut imposer aux pharmaciens et, en général, aux personnes autorisées à délivrer des médicaments l'obligation de posséder dans leur officine ou dépôt les installations, appareils, instruments et réactifs qu'il détermine ainsi que, en tout temps, et en quantités requises, les médicaments indiqués dans les listes arrêtées par le Ministre de la Santé publique et de la Famille, lorsqu'ils sont destinés à la médecine humaine, et par le Ministre de l'Agriculture lorsqu'ils sont destinés à la médecine vétérinaire.

Art. 4. (Les dispositions de la loi sur les unités, étalons et instruments de mesure) sont applicables à la prescription et au débit des médicaments.

Bij het opstellen van hun recepten moeten de personen die wettelijk gemachtigd zijn voorschriften te geven, de benamingen gebruiken die voorkomen (op de tabel door de Koning vastgesteld ter uitvoering van de wet betreffende de meeteenheden, de meetstandaarden en de meetwerktuigen) - Wet 16 juni 1970 -.

Art. 5. De Koning kan elke vorm van organisatie erkennen, welke tot stand komt op initiatief van de Orden der Geneesheren, der Dierenartsen en der Apothekers, op initiatief van de belanghebbende beroepsorganisaties of van gelijk welke wetenschappelijke vereniging, en die bestemd is om op systematische wijze in de medisch-farmaceutische voorlichting omtrent de geneesmiddelen te voorzien.

De Koning bepaalt de middelen en de regelen om die voorlichting te bevorderen. Hij stelt eveneens de voorwaarden inzake erkenning.

Art. 6. Onverminderd de toepassing van de wet van 24 februari 1921 betreffende het verhandelen van de giftstoffen, slaap- en verdovende middelen, ontsmettingsstoffen en antiseptica, kan de Koning in het belang van de volksgezondheid, regelen stellen en toezicht uitoefenen op de invoer, de uitvoer, de fabricage, de bereiding, het vervoer, de distributie, het onder zich houden, het bewaren, het te koop aanbieden, het verkopen, het afstaan onder een bezwarende titel of om niet, (het verpakken de verpakking, de benaming, de inhoud en de etikettering van de verpakkingen, alsmede het afleveren van geneesmiddelen) - Wet 21 juni 1983 -.

Dans la rédaction de leurs ordonnances, les personnes légalement autorisées à prescrire, utilisent les dénominations indiquées au tableau arrêté par le Roi en exécution de la loi sur les unités, étalons et instruments de mesure) - Loi 16 juin 1970 -.

Art. 5. Le Roi peut agréer toute forme d'organisation qui est due à "initiative des Ordres des médecins, des médecins-vétérinaires et des pharmaciens, à celle des organisations professionnelles intéressées ou à celle de tout organisme scientifique, et qui est destinée à assurer de façon systématique l'information médico-pharmaceutique relative aux médicaments.

Le Roi détermine les moyens et les modalités propres à promouvoir cette information. Il fixe également les conditions d'agrément.

Art. 6. Sans préjudice de l'application de la loi du 24 février 1921 concernant le trafic des substances vénéneuses, soporifiques, stupéfiantes, désinfectantes ou antiseptiques, le Roi peut, dans l'intérêt de la santé publique, réglementer et surveiller l'importation, l'exportation, la fabrication, la préparation, le transport, la distribution, la détention, la conservation, l'offre en vente, la vente, la cession à titre onéreux ou à titre gratuit, (le conditionnement, la présentation, la dénomination, la contenance et l'étiquetage des conditionnements, ainsi que la délivrance des médicaments) - Loi 21 juin 1983 -.

Te dien einde is elk geneesmiddel, alvorens het in de handel wordt gebracht, onderworpen aan registratie bij het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin, onder de voorwaarden en volgens de regels, door de Koning bepaald.

Voor de aflevering van het aldus geregistreerd geneesmiddel is een doktersvoorschrift vereist tot op het tijdstip van de opheffing van die beperking, waartoe de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin beslist op advies van een of meer door de Koning aangewezen wetenschappelijke autoriteiten.

De autoriteiten geven hun advies op eigen initiatief of op verzoek van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin.

(Art. 6bis. § 1. De Koning, kan, na advies van een of meer wetenschappelijke autoriteiten die Hij aanwijst, de algemene voorwaarden bepalen waaronder de fabrikanten, de invoerders en de groothandelaars in geneesmiddelen klinische proeven met geneesmiddelen mogen uitvoeren laten uitvoeren of op enigerlei wijze aanmoedigen.

Indien wordt vastgesteld dat aan deze voorwaarden niet wordt voldaan, kan de Minister die de Volksgezondheid in zijn bevoegdheid heeft aan hogervermelden verbod opleggen de proeven te laten uitvoeren of op enigerlei wijze aanmoedigen.

§ 2. Om een medisch voorschrift uit te voeren mag een niet geregistreerd geneesmiddel ingevoerd worden door de officina-apotheker. De voorwaarden waaronder en de wijze waarop dit geneesmiddel mag worden ingevoerd alsmede de eventuele beperkingen worden door de Koning bepaald) - Wet 21 juni 1983 -.

A cet effet, tout médicament avant d'être mis dans le commerce est soumis à enregistrement auprès du Ministère de la Santé publique et de la Famille, dans les conditions et suivant les modalités déterminées par le Roi.

La délivrance du médicament ainsi enregistré, est soumise à prescription médicale jusqu'à la levée de cette restriction, décidée par le Ministre de la Santé publique et de la Famille sur avis d'une ou plusieurs autorités scientifiques que le Roi désigne.

Ces autorités donnent leur avis d'initiative ou à la demande du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

(Art. 6bis. § 1er. Le Roi peut, après avis d'une ou plusieurs autorités scientifiques qu'il désigne, fixer les conditions générales selon lesquelles les fabricants, les importateurs et les commerçants en gros de médicaments peuvent effectuer ou faire effectuer ou encourager de quelque manière que ce soit des essais cliniques de médicaments.

S'il est constaté que ces conditions ne sont pas respectées, le Ministre qui à la Santé publique dans ses attributions peut interdire aux précités de faire effectuer les essais ou de les encourager de quelque manière que ce soit.

§ 2. En vue d'exécuter une prescription médicale, un médicament non enregistré peut être importé par le pharmacien d'officine. Les conditions et modalités suivant lesquelles ce médicament peut être importé, ainsi que les restrictions éventuelles, sont fixées par le Roi) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 6ter. § 1. De Koning kan de fabrikanten en invoerders van geneesmiddelen verplichten een beroep te doen op de medewerking van een of meerdere apothekers, geneesheren, dierenartsen of andere gekwalificeerde personen.

Hij kan de voorwaarden en modaliteiten vaststellen waaronder de Minister tot wiens bevoegdheid de Volksgezondheid behoort de voormelde personen erkent en deze erkenning intrekt.

Hij legt hun taak vast en bepaalt de beroepsbekwaamheid die zij voor de uit te oefenen functie behoren te bezitten.

§ 2. In het belang van de volksgezondheid kan de Koning, bij een in Ministerraad overlegd besluit, de beroepsbekwaamheid bepalen, die de personen behoren te bezitten die voorwerpen, apparaten of enkelvoudige of samengestelde substanties bedoeld in artikel 1bis in het klein verkopen) - Wet 21 juni 1983

(Art. 6quater. "Er is bij het Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu een Doorzichtigheidscommissie die tot taak heeft ter zake van de al dan niet geregistreeerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik een gemotiveerd advies te verstrekken houdende evaluatie van :

1° hun therapeutisch belang binnen de farmacologische groep waartoe zij behoren;

2° hun verpakking met betrekking tot de posologie voor de bedoelde ziekten.

Deze commissie zal ook een gemotiveerd advies geven over de evaluatie van de verpakking van deze geneesmiddelen in verhouding tot de gezondheidskost".

De koning regelt de samenstelling en de werking van de commissie en bepaalt onder welke voorwaarden haar conclusies mogen worden bekendgemaakt). - Wet 22 december 1989.

(Art. 6 ter. § 1. Le Roi peut imposer aux fabricants et importateurs de médicaments l'obligation de s'assurer la collaboration d'un ou plusieurs pharmaciens, médecins, médecins vétérinaires ou autres personnes qualifiées.

Il peut établir les conditions et modalités suivant lesquelles le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions agréé les personnes précitées et retire cet agrément.

Il précise leur mission et la qualification professionnelle qu'elles doivent posséder en rapport avec la fonction à exercer.

§ 2. Le Roi, par arrêté délibéré en Conseil des Ministres, peut, dans l'intérêt de la santé publique, préciser les qualifications professionnelles dont doivent justifier les personnes qui vendent au détail des objets, appareils, substances ou compositions visés à l'article 1er bis) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 6quater. "Il existe auprès du Ministère de la Santé publique et de l'Environnement une Commission de transparence chargée de donner, pour les médicaments à usage humain, qu'ils soient ou non enregistrés, un avis motivé contenant une évaluation :

1° de leur intérêt thérapeutique au sein du groupe pharmacologique auquel ils appartiennent,

2° de leur conditionnement par rapport à la posologie dans les pathologies visées.

Cette Commission donnera aussi un avis motivé sur l'évaluation du conditionnement de ces médicaments par rapport au coût de la santé."

Le Roi règle la composition et le fonctionnement de la commission et détermine les conditions dans lesquelles les conclusions de cette dernière peuvent être rendues publiques.) - Loi 22 décembre 1989.

Art. 7. De Koning kan, met hetzelfde doel, de in het eerste lid van artikel 6 vermelde verrichtingen geheel of gedeeltelijk verbieden wanneer het, volgens het eensluidend advies van een of meer van de in het derde lid van artikel 6 bedoelde autoriteiten, een geneesmiddel betreft waarvan de werking als schadelijk beschouwd wordt of dat therapeutisch voor ondoeltreffend wordt gehouden.

Die autoriteiten geven hun advies op eigen initiatief of op verzoek van de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin.

Art. 8. Als er redenen zijn om aan te nemen dat de werking van een geneesmiddel schadelijk kan zijn of onvoldoende vaststaat of dat het geneesmiddel therapeutisch ondoeltreffend is, kan de Minister van Volksgezondheid en van het Gezin, bij gemotiveerd besluit, de aflevering van dat geneesmiddel voor een door hem te bepalen tijd schorsen of er bepaalde voorwaarden, onder meer het overleggen van een doktersvoorschrift, aan verbinden.

(Art. 9. § 1. Elke reclame betreffende een geneesmiddel dat niet is geregistreerd of ten aanzien waarop ingevolge de toepassing van de artikelen 7 en 8 een schorsing of verbod is gesteld, is verboden.

Elke reclame bestemd voor het publiek is verboden wanneer zij betrekking heeft op een geneesmiddel dat enkel op overlegging van een geneeskundig voorschrift mag worden afgeleverd of op een geneesmiddel bestemd voor de behandeling van een ziekte of aandoening aangewezen door de Koning op advies van de Hoge Gezondheidsraad.

§ 2. In het belang van de volksgezondheid kan de Koning zowel de reclame bestemd voor het publiek als die welke bestemd is voor de beoefenaars van de geneeskunst, van de verpleegkunde, van een paramedisch beroep of van de diergeneeskunde reglementeren of aan selectieve verbodsbepalingen onderwerpen) - Wet 21 juni 1983 -.

Art. 7. Le Roi peut, dans le même but, interdire en tout ou en partie, les opérations prévues au premier alinéa de l'article 6 lorsque, de l'avis conforme d'une ou plusieurs autorités prévues au troisième alinéa de l'article 6, il s'agit d'un médicament dont les effets sont considérés comme nocifs ou qui est considéré comme inefficace du point de vue thérapeutique.

Ces autorités donnent leur avis, d'initiative ou à la demande du Ministre de la Santé publique et de la Famille.

Art. 8. Lorsqu'il existe des raisons de considérer que les effets d'un médicament pourraient être nocifs ou qu'ils apparaissent insuffisamment établis ou que le médicament serait inefficace du point de vue thérapeutique, le Ministre de la Santé publique et de la Famille peut, par arrêté motivé, suspendre la délivrance de ce médicament pour le temps qu'il détermine ou subordonner celle-ci à certaines conditions, notamment à la production d'une prescription médicale.

(Art. 9. § 1er. Toute publicité relative à un médicament qui n'est pas enregistré ou qui a fait l'objet d'une mesure de suspension ou d'interdiction prise en application des articles 7 et 8, est interdite.

Toute publicité destinée au public est interdite quand elle se rapporte à un médicament qui ne peut être délivré que sur présentation d'une ordonnance médicale ou à un médicament destiné au traitement d'une maladie ou affection désignée par le Roi sur avis du Conseil supérieur d'hygiène publique.

§ 2. Dans l'intérêt de la santé publique, le Roi peut réglementer ou soumettre à des mesures sélectives d'interdiction aussi bien la publicité destinée au public que celle destinée aux praticiens de l'art de guérir, de l'art infirmier, d'une profession paramédicale ou de la médecine vétérinaire) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 10. Het is verboden bij de levering van geneesmiddelen rechtstreeks of zijdelings premies of voordelen aan te bieden.

Het is aan de fabrikanten, invoerders en groothandelaars van geneesmiddelen verboden rechtstreeks of zijdelings premies of voordelen aan te bieden of te verlenen aan personen die geneesmiddelen mogen voorschrijven.

Het is verboden om premies of voordelen te verzoeken of ze te aanvaarden) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 11. De Koning kan de voorlichting reglementeren die bestemd is, hetzij voor het publiek hetzij voor de personen die de geneeskunst, de verpleegkunde, een paramedisch beroep of de diergeneeskunde uitoefenen.

Deze bevoegdheid bevat de mogelijkheid informatieve teksten verplicht te maken waarvan de Minister tot wiens bevoegdheid de Volksgezondheid behoort, voor ieder geneesmiddel de inhoud kan bepalen.

Elke voorlichting die voor het publiek bestemd is, moet ten minste in de taal of talen van het gebied waar het geneesmiddel wordt afgeleverd, gesteld zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

Art. 12. De Koning kan bepalen binnen welke perken en onder welke voorwaarden geneesmiddelen in de vorm van monsters overhandigd mogen worden.

Art. 13. De Koning kan, in de mate waarin dat met de vrijwaring van de volksgezondheid verenigbaar is, aan de apothekers alsmede aan de andere personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, faciliteiten verlenen voor het nakomen van de op hen rustende verplichting, de kwaliteit en de conformiteit van de door hen afgeleverde geneesmiddelen te waarborgen.

(Art. 10. Il est interdit d'offrir, directement ou indirectement, des primes ou avantages à l'occasion de la fourniture de médicaments.

Il est interdit aux fabricants, importateurs et grossistes en médicaments d'offrir ou de remettre, directement ou indirectement, des primes ou avantages aux personnes habilitées à prescrire des médicaments.

Il est interdit de solliciter ou d'accepter des primes ou des avantages) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 11. Le Roi peut réglementer l'information destinée soit au public, soit aux personnes qui exercent l'art de guérir, l'art infirmier, une profession paramédicale ou la médecine vétérinaire.

Ce pouvoir implique la possibilité de rendre obligatoires des notices d'information dont le Ministre qui a la Santé publique dans ses attributions peut déterminer le contenu pour chaque médicament.

Toute information destinée au public doit être établie au moins dans la ou les langues de la région où le médicament est délivré) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 12. Le Roi peut fixer les limites et conditions dans lesquelles la remise des médicaments sous forme d'échantillons peut être effectuée.

Art. 13. Le Roi peut, dans la mesure compatible avec la sauvegarde de la santé publique, faciliter aux pharmaciens et aux autres personnes autorisées à délivrer des médicaments l'exécution de l'obligation qu'ils ont de garantir la qualité et la conformité des médicaments qu'ils délivrent.

De Minister van Volksgezondheid en van het Gezin is gemachtigd tot het erkennen van een of meer laboratoria waaraan de personen bedoeld in het eerste lid, zonder dat dit iets afdoet aan hun verantwoordelijkheid, de controle op de kwaliteit en de conformiteit van de door hen afgeleverde geneesmiddelen kunnen opdragen.

De Koning kan de producenten en de grossiers-verdelers opdragen ten laste van alle officina-apothekers die zich bij hen voorzien en ten bate van de erkende laboratoria, de bijdrage te innen, die bestemd is om de kosten van de controle op de geneesmiddelen te financieren. De Koning kan de toepassing van deze bepaling uitbreiden ten laste van de andere personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren.

"Artikel 13bis. § 1. De registratie van geneesmiddelen, enkelvoudige of samengestelde substanties, voorwerpen, apparaten bedoeld in de artikelen 1 en 1bis van deze wet kan afhankelijk worden gemaakt van de betaling van een retributie en een waarborg die de Koning bepaalt en die Hij nader regelt.

§ 2. De Koning kan, voor de producten bedoeld in § 1, een retributie opleggen ten laste van degene die ze op de markt brengt, verdeelt of levert. Hij kan eveneens een bijdrage opleggen voor elk optreden van de administratie in verband met de toepassing van deze wet of van de besluiten tot uitvoering ervan.

§ 3. De bedragen die voortkomen uit de retributies of bijdragen bedoeld in de §§ 1 en 2 zijn bestemd voor de financiering van de opdrachten die door de betrokken administratieve diensten uit deze wet voortvloeien."

"Art. 14. § 1. Onverminderd de bevoegdheid van de officieren van de gerechtelijke politie, oefenen de daartoe door de Koning aangewezen ambtenaren of beambten van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin toezicht uit op de toepassing van deze wet en van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten.

§ 2. Zij mogen de officina en de voor het bereiden, het bewaren en het opslaan van de geneesmiddelen gebruikte plaatsen betreden gedurende de tijd dat de officina voor het publiek open is.

De voor het publiek niet toegankelijke lokalen die dienen voor de fabricage of het opslaan van de geneesmiddelen, mogen zij te allen tijde betreden.

Le Ministre de la Santé publique et de la Famille est autorisé à agréer un ou plusieurs laboratoires auxquels il est loisible aux personnes visées à l'alinéa premier de confier sans que leur responsabilité s'en trouve dégagée, le contrôle de la qualité et de la conformité des médicaments qu'ils délivrent.

Le Roi peut obliger les producteurs et les grossistes-répartiteurs de percevoir, à charge de tous les pharmaciens d'officine, qui s'approvisionnent chez eux et au profit des laboratoires agréés le montant de la redevance destinée à financer le coût du contrôle des médicaments. Le Roi peut étendre l'application de cette disposition à charge des autres personnes autorisées à délivrer des médicaments.

"Article 13bis. § 1er. L'enregistrement des médicaments, substances, compositions, objets, appareils visés aux articles 1er et 1erbis de la présente loi, peut être soumis à une redevance et à une caution que le Roi fixe et dont il règle les modalités.

§ 2. Le Roi peut, pour les produits visés au § 1er, imposer une redevance à charge de celui qui les met sur le marché, les distribue ou les fournit. Il peut également imposer une rétribution pour chaque intervention de l'administration concernant l'application de la présente loi ou de ses arrêtés d'exécution.

§ 3. Les sommes provenant des redevances ou rétributions visées aux §§ 1er et 2 sont destinées à financer les missions qui résultent de la présente loi pour les services administratifs concernés.

Art. 14. § 1. Sans préjudice des attributions des officiers de police judiciaire, les fonctionnaires ou agents du Ministère de la Santé publique et de la Famille désignés à cette fin par le Roi surveillent l'application de la présente loi ainsi que des arrêtés pris en exécution de celle-ci.

§ 2. Ils peuvent pénétrer dans l'officine ainsi que dans les endroits affectés à la préparation, à la conservation et au dépôt des médicaments, pendant le temps où l'officine est ouverte au public.

Ils peuvent pénétrer à toute heure dans les locaux non accessibles au public qui servent à la fabrication et à l'entreposage des médicaments.

§ 3. Zij stellen de overtreding van de terzake geldende wetten en besluiten vast in processen-verbaal die bewijskracht hebben behoudens tegenbewijs. Een afschrift van die processen-verbaal wordt de overtreders toegezonden uiterlijk binnen drie dagen na de vaststelling van de overtreding.

Art. 15. § 1. Worden geneesmiddelen vervalst of nagemaakt bevonden, dan worden zij in beslag genomen. In dat geval worden monsters genomen.

§ 2. Worden geneesmiddelen bedorven, ontaard of niet conform de bepaling van deze wet of van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten bevonden en erkennen de betrokken personen zulks, dan kunnen de in artikel 14 bedoelde ambtenaren of beampten, met toestemming van die personen, tot de onmiddellijke vernietiging van die geneesmiddelen of tot het afhalen ervan voor vernietiging overgaan.

Indien de betrokken personen niet met die vernietiging of dat afhalen instemmen, worden de geneesmiddelen in beslag genomen.

§ 3. Wanneer er betwisting bestaat betreffende het bederf, de ontaarding of de niet-conformiteit, kunnen de bovengenoemde ambtenaren of beampten de zegels leggen op de geneesmiddelen. In dat geval worden monsters genomen.

Naar gelang van de uitslag van de analyse worden de zegels gelicht of worden de geneesmiddelen in beslag genomen.

§ 3. Ils constatent les infractions aux lois et arrêtés sur la matière par des procès-verbaux faisant foi jusqu'à preuve du contraire. Une copie en est transmise aux contrevenants dans les trois jours au plus tard de la constatation de l'infraction.

Art. 15. § 1. Lorsque des médicaments sont trouvés falsifiés ou contrefaits, ils sont saisis. Dans ce cas, il est procédé à une prise d'échantillons.

§ 2. Lorsque des médicaments sont trouvés corrompus, altérés ou non conformes aux dispositions de la présente loi ou des arrêtés pris en exécution de celle-ci et que les personnes intéressées le reconnaissent, les fonctionnaires ou agents dont question à l'article 14, peuvent, du consentement de ces personnes, procéder à la destruction immédiate de ces médicaments ou à leur enlèvement en vue de destruction.

Si les personnes intéressées ne consentent pas à cette destruction ou à cet enlèvement, les médicaments sont saisis.

§ 3. Lorsqu'il y a contestation sur la corruption, l'altération ou la non-conformité, les fonctionnaires ou agents précités peuvent mettre les médicaments sous scellés. Dans ce cas, il est procédé à une prise d'échantillons.

Suivant le résultat de l'analyse, il est procédé à la levée des scellés ou à la saisie.

§ 4. De Koning regelt de wijze waarop en de voorwaarden waaronder monsters worden genomen, alsmede de organisatie en de werking van de voor de analyse ervan erkende laboratoria.

§ 5. Indien uit oogpunt van volksgezondheid daartoe redenen bestaan, spreekt de rechter de verbeurdverklaring van de vervalste, nagemaakte, bedorven, ontaarde of niet conforme geneesmiddelen uit.

(Art. 16. Onverminderd de in het Strafwetboek gestelde straffen :

§ 1. Met geldboete van zesentwintig frank tot vijfhonderd frank wordt gestraft :

- 1° hij die de bepalingen overtreedt van artikel 2, eerste en vierde lid, van artikel 6, wat de verpakking, de benaming van de produkten bedoeld door onderhavige wet, evenals de inhoud en de etikettering van de verpakkingen betreft, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 2, tweede lid en 6ter, § 1, derde lid;
- 2° hij die bedorven, ontaarde, vervallen of vervalste geneesmiddelen, of geneesmiddelen die niet conform zijn aan de geregistreerde formule, verkoopt, te koop stelt of aflevert.

§ 2. Met gevangenisstraf van acht dagen tot een maand en met geldboete van honderd frank tot duizend frank, of met een van die straffen, alleen wordt gestraft hij die de bepalingen overtreedt van de artikelen 3 en 6, derde lid, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 6bis, 6ter, § 2, 11, 12, 13 en 13bis.

§ 3. Met gevangenisstraf van een maand tot een jaar en met geldboete van vijfhonderd frank tot vijftienduizend frank of met een van die straffen alleen wordt gestraft :

§ 4. Le Roi règle le mode et les conditions de la prise d'échantillons ainsi que l'organisation et le fonctionnement des laboratoires reconnus pour leur analyse.

§ 5. S'il existe des motifs de santé publique, le juge prononce la confiscation des médicaments falsifiés, contrefaits, corrompus, altérés ou non conformes.

(Art. 16. Sans préjudice des peines comminées par le Code pénal :

§ 1er. Est puni d'une amende de vingt-six francs à cinq cents francs :

- 1° celui qui contrevient aux dispositions de l'article 2, alinéas 1 et 4, de l'article 6, en ce qui concerne la présentation, la dénomination des produits visés par la présente loi ainsi que la contenance et l'étiquetage des conditionnements, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 2, alinéa 2, et 6ter, § 1er, alinéa 3;
- 2° celui qui vend, expose en vente ou délivre des médicaments corrompus, altérés, périmés, falsifiés ou non conformes à la formule enregistrée.

§ 2. Est puni d'un emprisonnement de huit jours à un mois et d'une amende de cent francs à mille francs, ou d'une de ces peines seulement, celui qui contrevient aux dispositions des articles 3 et 6, alinéa 3, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 6bis, 6ter, § 2, 11, 12, 13 et 13bis.

§ 3. Est puni d'un emprisonnement d'un mois à un an et d'une amende de cinq cents francs à quinze mille francs ou d'une de ces peines seulement :

- | | |
|--|---|
| <p>1° hij die de bepalingen overtreedt van artikel 6, met uitzondering van die van §§ 1 en 2, van de artikelen 9 en 10, van de uitvoeringsbesluiten ervan of van de uitvoeringsbesluiten van de artikelen 6ter, § 1, eerste lid, 7 en 8;</p> | <p>1° celui qui contrevient aux dispositions de l'article 6, à l'exclusion de celles visées aux §§ 1er et 2, des articles 9 et 10, de leurs arrêtés d'exécution ou des arrêtés d'exécution des articles 6ter, § 1er, alinéa 1er, 7 et 8;</p> |
| <p>2° hij die weigert de bezoeken, inspecties, inzage van documenten, monsterneming, of in beslagneming te laten verrichten door de ambtenaren of beampten die gemachtigd zijn de overtredingen van deze wet en van de ter uitvoering ervan getroffen besluiten vast te stellen, of zich ertegen verzet;</p> | <p>2° celui qui se refuse ou s'oppose aux visites, inspections, consultations de documents, prises d'échantillons ou à la saisie par les fonctionnaires ou agents habilités à constater les infractions à la présente loi, ainsi qu'aux arrêtés pris en exécution de celle-ci;</p> |
| <p>3° hij die produkten bedoeld door onderhavige wet welke bestemd zijn om verkocht of afgeleverd te worden vervalst heeft of heeft laten vervalsen;</p> | <p>3° celui qui aura falsifié ou fait falsifier des produits visés par la présente loi qui sont destinés à être vendus ou délivrés;</p> |
| <p>4° hij bij wie produkten bedoeld door onderhavige wet zijn gevonden bestemd voor verkoop of aflevering, die ze verkoopt, te koop stelt of aflevert, wetende dat zij bedorven, ontaard, vervallen of vervalst zijn of niet conform aan de farmacopee of de geregistreerde formule.</p> | <p>4° celui chez qui sont trouvés des produits visés par la présente loi qui sont destinés à être vendus ou délivrés ou qui les vend, expose en vente ou délivre, sachant qu'ils sont corrompus, altérés, périmés, falsifiés ou non conformes à la pharmacopée ou à la formule enregistrée.</p> |

§ 4. Met gevangenisstraf van drie maanden tot vijf jaar en met geldboete van duizend frank tot honderdduizend frank of met één van die straffen alleen wordt gestraft, hij die de specifieke bepalingen overtreedt van de ter uitvoering van deze wet genomen koninklijke besluiten met betrekking op de geneesmiddelen welke slaapmiddelen of verdovende middelen, alsmede psychotropische stoffen bevatten die afhankelijkheid kunnen teweeg brengen en waarvan de lijst door de Koning is vastgesteld.

§ 5. Worden van die straffen vrijgesteld de uitgevers, drukkers en in het algemeen al degenen die de informatie en de reclame verspreiden, indien zij de naam mededelen van de persoon die de auteur ervan is, of het initiatief tot de verspreiding ervan heeft genomen wanneer die persoon in België gevestigd is of zijn maatschappelijke zetel heeft.

§ 6. In geval van veroordeling op grond van het bepaalde in §§ 3 en 4, kan de rechter de verbeurdverklaring uitspreken van de zaken die het voorwerp van het misdrijf uitmaken, van die welke gediend hebben of bestemd waren tot het plegen van het misdrijf of van die welke uit het misdrijf voortkomen, ook wanneer zij niet de eigendom van de veroordeelde zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 17. § 1. De inbreuken op de bepalingen van de artikelen 2, 3, 4, 6 lid 3, 6 bis, 6 ter, 11, 12, 13 lid 1 en van de besluiten genomen in uitvoering hiervan, maken het voorwerp uit van strafrechtelijke vervolgingen of van administratieve geldboeten.

§ 4. Est puni d'un emprisonnement de trois mois à cinq ans et d'une amende de mille francs à cent mille francs ou d'une de ces peines seulement, celui qui contrevient aux dispositions spécifiques qui, dans les arrêtés royaux pris en exécution de la présente loi, concernent des médicaments contenant des substances soporifiques ou stupéfiantes, ainsi que des substances psychotropes susceptibles d'engendrer une dépendance et dont la liste est arrêtée par le Roi.

§ 5. Sont exempts des peines prévues, les éditeurs, imprimeurs et généralement toutes personnes qui assurent la diffusion de l'information ou de la publicité, s'ils font connaître le nom de la personne qui a été l'auteur ou qui a pris l'initiative de sa diffusion et que cette personne à son domicile ou son siège social en Belgique.

§ 6. En cas de condamnation en vertu des dispositions des §§ 3 et 4, le juge peut prononcer la confiscation des choses formant l'objet de l'infraction, de celles qui ont servi ou qui ont été destinées à la commettre ou de celles qui en résultent, même si elles ne sont pas la propriété du condamné) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 17. § 1. Les infractions aux dispositions des articles 2, 3, 4, 6 alinéa 3, 6 bis, 6 ter, 11, 12, 13 alinéa 1er et des arrêtés pris en exécution de ceux-ci, font l'objet soit de poursuites pénales, soit d'une amende administrative.

§ 2. De procureur des Konings beslist of hij, de ernst van de overtreding in acht genomen, al dan niet strafrechterlijk vervolgt. Strafvervolgung sluit administratieve geldboete uit ook wanneer de vervolging tot vrijspraak heeft geleid.

§ 3. De procureur des Konings beschikt over een termijn van een maand, te rekenen van de dag van ontvangst van het proces-verbaal, om van zijn beslissing kennis te geven aan de door de Koning aangewezen ambtenaren, aan wie hij ook een afschrift van het proces-verbaal toestuur.

In geval de procureur des Konings van strafvervolgung afziet of verzuimt binnen de gestelde termijn van zijn beslissing kennis te geven, beslist de door de Koning aangewezen ambtenaar overeenkomstig de modaliteiten en voorwaarden die Hij bepaalt, nadat de betrokkene de mogelijkheid geboden werd zijn verweermiddelen naar voor te brengen, of wegens de overtreding een administratieve geldboete moet worden opgelegd.

§ 4. De beslissing van de ambtenaar is met redenen omkleed en bepaalt het bedrag van de administratieve geldboete die niet lager mag zijn dan het minimum van de geldboete voorzien door de overtreden wettelijke bepaling, noch hoger dan het vijfvoudige van dit minimum.

Nochtans wordt het minimum van de geldboete, waarop de ambtenaar zich baseert om het bedrag vast te stellen van de administratieve geldboete, altijd vermeerderd met de opdecimen; desgevallend kan de som vermeerderd worden met de expertisekosten.

§ 2. Le procureur du Roi décide, compte tenu de la gravité de l'infraction, s'il y a lieu ou non à des poursuites pénales.

Les poursuites pénales excluent l'application d'une amende administrative même si un acquittement les clôture.

§ 3. Le procureur du Roi dispose d'un délai d'un mois à compter de la réception du procès-verbal pour notifier sa décision au fonctionnaire désigné par le Roi, auquel le verbalisant envoie également une copie du procès-verbal.

Dans le cas où le procureur du Roi renonce à intenter des poursuites pénales ou omet de notifier sa décision dans le délai fixé, le fonctionnaire désigné par le Roi, suivant les modalités et conditions qu'il fixe, décide, après avoir mis l'intéressé en mesure de présenter ses moyens de défense, s'il y a lieu d'infliger une amende administrative du chef de l'infraction.

§ 4. La décision du fonctionnaire est motivée, et fixe le montant de l'amende administrative qui ne peut être inférieur au minimum de l'amende prévue par la disposition légale violée, ni supérieur au quintuple de ce minimum.

Toutefois, ce minimum d'amende pénale, sur lequel le fonctionnaire se base pour fixer le montant de l'amende administrative, est toujours majoré des décimes additionnels; le cas échéant, la somme peut être augmentée des frais d'expertise.

§ 5. Bij samenloop van verschillende overtredingen worden de bedragen van de administratieve geldboeten samengevoegd, zonder dat ze evenwel hoger mogen zijn dan het dubbele van het maximumbedrag als bedoeld in § 4.

§ 6. De beslissing bedoeld in § 4 van dit artikel, wordt aan de betrokkene bekendgemaakt bij een ter post aangetekende brief samen met een verzoek tot betaling van de boete binnen de door de Koning gestelde termijn.
Deze kennisgeving doet de strafvordering vervallen; de betaling van de administratieve geldboete maakt een einde aan de vordering van de administratie.

§ 7. Blijft de betrokkene in gebreke de geldboete binnen de gestelde termijn te betalen, dan vordert de ambtenaar de toepassing van de administratieve geldboete voor de bevoegde rechtbank.
De bepalingen van het Gerechtelijk Wetboek, inzonderheid die van het vierde deel, Boek II en Boek III, zijn van toepassing.

§ 8. Geen administratieve geldboete kan worden opgelegd twee jaar na het feit dat de bij deze wet bedoelde overtreding oplevert.
De daden van onderzoek of van vervolging, verricht binnen de in het eerste lid van deze paragraaf gestelde termijn stuiten de loop ervan. Met die daden begint een nieuwe termijn van gelijke duur te lopen.

§ 9. De administratieve geldboeten worden gestort op de bijzondere rekening van de Afzonderlijke Sectie van de begroting van het Ministerie van Volksgezondheid en van het Gezin.
De Koning bepaalt de procedureregelen die toepasselijk zijn op de administratieve geldboeten) - Wet 21 juni 1983 -.

§ 5. En cas de concours d'infractions, les montants des amendes administratives sont cumulés, sans qu'ils puissent toutefois excéder le double du maximum prévu au § 4.

§ 6. La décision, visée au § 4 de cet article, est notifiée à l'intéressé par lettre recommandée à la poste en même temps qu'une invitation à acquitter l'amende dans le délai fixé par le Roi.
Cette notification éteint l'action publique; le paiement de l'amende administrative met fin à l'action de l'administration.

§ 7. Si l'intéressé demeure en défaut de payer l'amende dans le délai fixé, le fonctionnaire requiert l'application de l'amende administrative devant le tribunal compétent.
Les dispositions du Code judiciaire, notamment la quatrième partie, Livre II et Livre III, sont applicables.

§ 8. Il ne peut être infligé d'amende administrative deux ans après le fait constitutif d'une infraction prévue par la présente loi.
Toutefois, les actes d'instruction ou de poursuites faits dans le délai déterminé à l'alinéa 1er de ce paragraphe en interrompent le cours. Ces actes font courir un nouveau délai d'égale durée.

§ 9. Les amendes administratives sont versées au compte spécial de la Section Particulière du budget du Ministère de la Santé publique et de la Famille.
Le Roi détermine les règles de procédure applicables en matière d'amendes administratives) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 18. Bij herhaling binnen een termijn van drie jaren na een veroordeling wegens overtreding van deze wet en haar uitvoeringsbesluiten, kan de straf worden verdubbeld.

Art. 18. En cas de récidive dans le délai de trois ans après une condamnation du chef d'une infraction à la présente loi et aux arrêtés pris en exécution de celle-ci, la peine peut être doublée.

(Art. 19. Alle bepalingen van Boek I van het Strafwetboek uitgezonderd artikel 42 en hoofdstuk V, maar met inbegrip van hoofdstuk VII en artikel 85, zijn van toepassing op de in deze wet bepaalde misdrijven) - Wet 21 juni 1983 -.

(Art. 19. Toutes les dispositions du Livre premier du code pénal, à l'exclusion de l'article 42 et du chapitre V mais y compris le chapitre VII et l'article 85, s'appliquent aux infractions prévues par la présente loi) - Loi 21 juin 1983 -.

(Art. 19bis. § 1. De Koning kan bij een in Ministerraad overlegd besluit binnen het toepassingsgebied van artikel 1 van deze wet alle maatregelen in het belang van de volksgezondheid treffen die noodzakelijk zijn voor het uitvoeren van verdragen en krachtens die verdragen tot stand gekomen internationale akten, welke maatregelen de opheffing of de wijziging van wetsbepalingen met zich kunnen brengen.

(Art. 19 bis. § 1er. Le Roi peut, par arrêté délibéré en Conseil des Ministres, prendre dans le champ d'application de l'article 1er de la présente loi, toutes mesures nécessaires dans l'intérêt de la santé publique pour assurer l'exécution des traités et des actes internationaux pris en vertu de ceux-ci, ces mesures pouvant comprendre l'abrogation ou la modification de dispositions légales.

§ 2. De overtreding van de bepalingen die ter uitvoering van § 1 zijn vastgesteld en waarvoor in artikel 16 geen bestraffing is voorzien, wordt gestraft met de straffen die de Koning vaststelt en die niet lager dan een gevangenisstraf van acht dagen of een geldboete van zesentwintig frank, en niet hoger dan een gevangenisstraf van een jaar of een geldboete van vijftienduizend frank mogen zijn) - Wet 21 juni 1983 -.

§ 2. L'infraction aux dispositions prises en exécution du § 1er et non réprimée par l'article 16 est punie des peines que le Roi fixera et qui ne pourront être inférieures à un emprisonnement de huit jours ou une amende de vingt-six francs ni supérieures à un emprisonnement d'un an ou une amende de quinze mille francs) - Loi 21 juin 1983 -.

Art. 20. § 1. In de wet van 4 augustus 1890 betreffende de vervalsing der eetwaren worden geschrapt :

- 1° in artikel 2, eerste lid, de woorden : "of genees-";
- 2° in artikel 6, eerste lid, de woorden : "en de slotparagraaf van artikel 4";

§ 2. Opgeheven worden :

- 1° de wet van 9 juli 1858 op de invoering van een nieuwe officiële farmacopee, gewijzigd bij de wetten van 27 juli 1871, 4 augustus 1890, en 12 oktober 1928;
- 2° de artikelen 36, 37, 38, 39 en 40 van de wet van 4 april 1890, betreffende het onderwijs en de uitoefening der veeartsenijkunde, gewijzigd met name bij de wetten van 23 mei 1924 en 23 april 1949;
- 3° de besluitwet van 10 februari 1945 waarbij aan de apothekers, en in 't algemeen aan alle personen die gerechtigd zijn geneesmiddelen af te leveren, de toelating verleend wordt tijdelijk gebruik te maken van geneeskundige produkten die voldoen aan de eisen van vreemde farmacopeeën.

Art. 21. Deze wet treedt in werking de dag waarop zij in het Belgisch Staatsblad is bekendgemaakt.

Art. 20. § 1er. Dans la loi du 4 août 1890 relative à la falsification des denrées alimentaires, sont supprimés :

- 1° à l'article 2, premier alinéa, les mots : "ou médicamenteuses";
- 2° à l'article 6, premier alinéa, les mots : "et de l'article 4, paragraphe final";

§ 2. Sont abrogés :

- 1° la loi du 9 juillet 1858, ayant pour objet l'introduction d'une nouvelle pharmacopée officielle, modifiée par les lois des 27 juillet 1871, 4 août 1890 et 12 octobre 1928;
- 2° les articles 36, 37, 38, 39 et 40 de la loi du 4 avril 1890 relative à l'enseignement et à l'exercice de la médecine vétérinaire, modifiée notamment par les lois des 23 mai 1924 et 23 avril 1949;
- 3° l'arrêté-loi du 10 février 1945 permettant aux pharmaciens et en général à toutes les personnes autorisées à délivrer des médicaments, d'utiliser à titre temporaire, des substances médicamenteuses conformes à des pharmacopées étrangères.

Art. 21. La présente loi entre en vigueur le jour de sa publication au Moniteur belge.

Kondigen deze wet af, bevelen dat zij met 's Lands zegel zal worden bekleed en door het Belgisch Staatsblad zal worden bekendgemaakt.

Gegeven te Madrid, 25 maart 1964.

Promulguons la présente loi, ordonnons qu'elle soit revêtue du sceau de l'Etat et publiée par le Moniteur belge.

Donné à Madrid, le 25 mars 1964.

BAUDOUIN

Van Koningswege :
De Minister van Volksgezond-
heid en van het Gezin,

Par le Roi :
Le Ministre de la Santé publi-
que et de la Famille,

J. CUSTERS.

Gezien en met 's Lands zegel ge-
zegeld :

De Minister van Justitie,

Vu et scellé du sceau de l'Etat :

Le Ministre de la Justice,

P. VERMETLEN.

Wet 21 juni 1983, art. 14

Artikel 9, laatste lid, treedt in werking drie jaar na de inwerking-treding van deze wet.

Loi 21 juin 1983 art. 14

L'article 9, dernier alinéa, entre en vigueur trois ans après l'entrée en vigueur de la présente loi.

TEXTO 4.

"16 septembre 1985, Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments á usage humain,- Mon. du 13 novembre 1985 - mod. par A.R. du 6 juillet 1987 -".

Real Resolución de 16 de septiembre de 1985 relativa a las normas y protocolos aplicables a ensayos de medicamentos para uso humano (modificada por la Real Resolución de 6 de julio de 1987).

16 SEPTEMBRE 1985. — Arrêté royal concernant les normes et protocoles applicables en matière d'essais de médicaments à usage humain (Mon. du 13 novembre 1985 — mod. par A.R. du 6 juillet 1987).

Vu la loi du 25 mars 1964 sur les médicaments, notamment l'article 6, modifié par la loi du 21 juin 1983;

Vu l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments, notamment l'article 2, modifié par l'arrêté royal du 3 juillet 1984;

Vu la directive 75/318/CEE, du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxico-pharmacologiques et cliniques en matières d'essais de spécialités pharmaceutiques, modifiée par la directive 83/570/CEE du 26 octobre 1983 et 87/19 du 22 décembre 1986.

Vu les lois sur le Conseil d'Etat, coordonnées le 12 janvier 1973, notamment l'article 3, § 1^{er}, modifié par la loi du 9 août 1980;

Vu l'urgence;

Considérant qu'il est urgent d'assurer immédiatement la mise en exécution des directives CEE susmentionnées et de confirmer en droit belge les normes et protocoles applicables aux médicaments à usage humain;

Art. 1. Les données et documents qui sont à joindre à la demande d'enregistrement d'un médicament à usage humain, introduite en application de l'article 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments doivent être conformes aux annexes du présent arrêté.

2. Le présent arrêté entre en vigueur le jour de sa publication au *Moniteur belge*.

ANNEXE I

ESSAIS PHYSICO-CHIMIQUES, BIOLOGIQUES OU MICROBIOLOGIQUES DES MEDICAMENTS

A. Composition qualitative et quantitative des composants

1. Par « composition qualitative » de tous les composants du médicament, il faut entendre la désignation ou la description :

— du ou des principes actifs;

— du ou des constituants de l'excipient, quelle que soit leur nature et quelle que soit la quantité mise en oeuvre, y compris les colorants, conservateurs, stabilisants, épaississants, émulsifiants, correcteurs de goût, aromatisants, etc.;

— des éléments de mise en forme pharmaceutique destinés à être ingérés ou, en général, administrés au malade, tels que capsules ou gélules, cupules pour cachets, enveloppes de capsules rectales, etc.

Ces indications sont complétées par tous renseignements utiles sur le récipient et, éventuellement, sur son mode de fermeture.

2. Par « termes usuels » destinés à désigner les composants du médicament, il faut entendre, sans préjudice de l'application des autres précisions fournies à l'article 2, § 1^{er}, 3^e de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments :

— pour les produits figurant à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée belge, obligatoirement la dénomination principale retenue par la monographie concernée, avec référence à ladite Pharmacopée;

— pour les autres produits, la dénomination commune internationale recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pouvant être accompagnée d'une autre dénomination commune ou, à défaut, la dénomination scientifique exacte; les produits dépourvus de dénomination commune internationale ou de dénomination scientifique exacte seront désignés par une évocation de l'origine et du mode d'obtention complétée, le cas échéant, par toutes précisions utiles;

— pour les matières colorantes, la désignation par le n° « E » qui leur est affecté dans l'arrêté ministériel du 15 octobre 1974 déterminant les colorants qui peuvent être utilisés dans la fabrication et la préparation des médicaments.

3. Pour donner la « composition quantitative » de tous les composants du médicament, il faut, selon la forme pharmaceutique préciser, pour les principes actifs, le poids ou le nombre d'unités internationales, soit par unité de prise, soit par unité de poids ou de volume.

Ces indications sont complétées :

— pour les préparations injectables, par le poids de chaque principe actif contenu dans le récipient unitaire, compte tenu du volume utilisable;

— pour les médicaments devant être administrés par gouttes, par le poids de chaque principe actif contenu dans le nombre de gouttes correspondant à une prise moyenne;

— pour les sirops, émulsions, granulés et autres formes pharmaceutiques devant être administrés se-

lon des mesures, par le poids de chaque principe actif par mesure.

Les principes actifs à l'état de composés ou de dérivés sont désignés quantitativement par leur poids global et, si nécessaire ou significatif, par le poids de la ou des fractions actives de la molécule (par exemple, pour le palmitate de chloramphénicol sont précisés le poids de l'ester et le poids de chloramphénicol correspondants).

Les unités biologiques de produits non chimiquement définis, pour lesquelles n'existe pas de documentation bibliographique suffisante, sont exprimées de façon à renseigner sans équivoque sur l'activité de la substance.

[4. Le choix de la composition, des constituants et du récipient doit être expliqué et justifié par des données scientifiques relatives au développement galénique.

Le surdosage à la fabrication ainsi que sa justification doivent être indiqués.]

B. Description du mode de préparation

La description du mode de préparation, jointe à la demande d'enregistrement est énoncée de façon à donner une idée satisfaisante du caractère des opérations mises en oeuvre.

A cet effet, elle comporte au minimum :

- l'évocation des diverses étapes de la fabrication permettant d'apprécier si les procédés employés pour la mise en forme pharmaceutique n'ont pas pu provoquer l'altération des composants;

- en cas de fabrication en continu, tous renseignements sur les garanties d'homogénéité de la préparation terminée;

- la formule réelle de fabrication, avec indication quantitative de toutes les substances utilisées, les quantités d'excipients pouvant toutefois être données de manière approximative, dans la mesure où la forme pharmaceutique le nécessite; il sera fait mention des produits disparaissant au cours de la fabrication;

- la désignation des stades de la fabrication auxquels sont effectués les prélèvements d'échantillons en vue des essais en cours de fabrication lorsque ceux-ci apparaissent, de par les autres éléments du dossier, nécessaires au contrôle de la qualité du médicament;

- des études expérimentales de validation du procédé de fabrication lorsqu'il s'agit d'une méthode de fabrication peu courante ou lorsque cela est essentiel compte tenu du produit.]

C. Contrôle des matières premières

Pour l'application du présent paragraphe, il faut entendre par « matières premières », tous les com-

posants du médicament et, si besoin est, le récipient, tels qu'ils sont visés au paragraphe A, point 1.

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comprennent notamment les résultats des essais qui se rapportent au contrôle de qualité de tous les constituants mis en oeuvre. Les renseignements et documents sont présentés conformément aux prescriptions suivantes :

1. Matières premières inscrites dans les pharmacopées :

Les monographies de la Pharmacopée européenne s'imposent pour tous les produits y figurant.

Pour les autres produits, le respect de la Pharmacopée belge est obligatoire, pour les fabrications exécutées sur le territoire national.

Dans ces cas, la description des méthodes d'analyse peut être remplacée par la référence détaillée à la Pharmacopée en cause; il en est de même pour la référence à sa Pharmacopée nationale, lorsque le demandeur est établi dans un Etat membre des Communautés européennes.

Toutefois, lorsqu'une matière première inscrite dans la Pharmacopée européenne ou dans la Pharmacopée de l'un des Etats membres a été préparée selon une méthode susceptible de laisser des impuretés non mentionnées dans la monographie de cette Pharmacopée, ces impuretés doivent être signalées avec l'indication du taux maximal admissible et il doit être proposé une méthode de recherche appropriée.

La référence à l'une quelconque des Pharmacopées des pays tiers peut être autorisée si la substance n'est décrite ni dans la Pharmacopée européenne, ni dans la Pharmacopée nationale concernée; dans ce cas, la monographie utilisée est alors produite, accompagnée, le cas échéant, d'une traduction faite sous la responsabilité du demandeur.

Les matières colorantes doivent, dans tous les cas, satisfaire aux exigences de la réglementation.

Les essais de routine à exécuter sur chaque lot de matières premières doivent être déclarés dans la demande d'enregistrement. Si d'autres essais que ceux mentionnés dans la Pharmacopée sont utilisés, il faut fournir la preuve que les matières premières répondent aux exigences de qualité de cette Pharmacopée.

Au cas où une spécification d'une monographie de la Pharmacopée européenne ou de la Pharmacopée nationale d'un Etat membre ne suffirait pas pour garantir la qualité du produit, le Ministre peut

A. R. 16-9-1985,

A. 4° [] A. R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

B. al. 2. 5^{ème} tiret [] : A. R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

exiger du responsable de la mise sur le marché des spécifications plus appropriées.

2. Matières premières non inscrites dans une Pharmacopée.

Les composants ne figurant à aucune Pharmacopée font l'objet d'une monographie portant sur chacune des rubriques suivantes :

a) la dénomination de la substance, répondant aux exigences du paragraphe A, point 2, sera complétée par les synonymes soit commerciaux, soit scientifiques;

b) la description de la substance, conforme à celle qui est retenue pour la rédaction d'un article de la Pharmacopée européenne, est accompagnée de toutes justifications nécessaires, notamment en ce qui concerne la structure moléculaire s'il y a lieu; celle-ci doit être accompagnée d'une description appropriée de la méthode de synthèse. En ce qui concerne les produits ne pouvant être définis que par leur mode de préparation, celui-ci doit être suffisamment détaillé pour caractériser un produit constant quant à sa composition et à ses effets;]

c) les moyens d'identification peuvent être ventilés en techniques complètes, telles qu'elles ont été employées à l'occasion de la mise au point du produit, et en essais devant être pratiqués de routine;

d) les essais de pureté sont décrits en fonction de l'ensemble des impuretés prévisibles, notamment de celles qui peuvent avoir un effet nocif et, si nécessaire, de celles qui, compte tenu de l'association médicamenteuse faisant l'objet de la demande, pourraient présenter une influence défavorable sur la stabilité du médicament ou perturber les résultats analytiques;

e) la ou les techniques de dosage sont détaillées afin d'être reproductibles lors des contrôles : le matériel particulier qui pourrait être employé fait l'objet d'une description suffisante avec schéma éventuel à l'appui et la formule des réactifs de laboratoire est, si nécessaire, complétée par le mode de préparation.

L'écart type de la méthode, sa fidélité et les limites d'acceptation des résultats sont précisés et, éventuellement justifiés.

En ce qui concerne les produits complexes d'origine végétale ou animale, il faut distinguer le cas où des actions Pharmacologiques multiples nécessitent un contrôle chimique, physique ou biologique des principaux constituants, et le cas des produits renfermant un ou plusieurs groupes de principes d'activité analogue, pour lesquels peut être admise une méthode globale de dosage;

f) les éventuelles précautions particulières de détection ainsi que, si nécessaire, les délais de conservation de la matière première sont présentés.

3. Caractères physico-chimiques susceptibles de modifier la biodisponibilité.

Les informations ci-après, concernant les principes actifs inscrits ou non dans les Pharmacopées, sont fournies, en tant qu'éléments de la description générale des principes actifs, lorsqu'elles conditionnent la biodisponibilité du médicament :

- forme cristalline et coefficients de solubilité;
- taille des particules, le cas échéant après pulvérisation;
- état d'hydratation;
- coefficient de partage huile/eau.

Les trois premiers tirets ne s'appliquent pas aux substances utilisées uniquement en solution.

D. Contrôles en cours de fabrication

Les renseignements et documents qui doivent être joints à la demande d'enregistrement comportent notamment ceux qui se rapportent aux contrôles qui peuvent être effectués sur les produits intermédiaires de la fabrication, en vue de s'assurer de la constance des caractéristiques technologiques et de la régularité de la fabrication.

Ces essais sont indispensables, pour permettre le contrôle de conformité du médicament à la formule lorsque, à titre exceptionnel, le demandeur présente une technique d'essai analytique du produit fini ne comportant pas le dosage de la totalité des principes actifs (ou des constituants de l'excipient soumis aux mêmes exigences que les principes actifs).

Il en est de même lorsque les vérifications effectuées en cours de fabrication conditionnent le contrôle de la qualité du produit fini, notamment dans le cas où le médicament est essentiellement défini par son procédé de préparation.

E. Contrôle du produit fini

Pour le contrôle du produit fini, le lot d'un médicament est l'ensemble des unités d'une forme pharmaceutique provenant d'une même masse initiale et ayant été soumis à une seule série d'opérations de fabrication ou à une seule opération de stérilisation ou, dans le cas d'un processus de production continu, l'ensemble des unités fabriquées dans un laps de temps déterminé.

Les contrôles effectués sur le produit fini sont communiqués conformément aux prescriptions suivantes :

A.R. 16-9-1985,
c, 2, b [] : A.R. 6-7-1987 (M.B. 18-7-1987)

1. Caractères généraux des diverses formes pharmaceutiques.

Certains contrôles des caractères généraux, pouvant être effectués en cours de fabrication figurent, de façon obligatoire parmi les essais de produit fini.

A titre indicatif et sous réserve des éventuelles prescriptions de la Pharmacopée européenne ou des Pharmacopées nationales des Etats membres, les caractères généraux qui doivent être vérifiés pour diverses formes pharmaceutiques sont mentionnés au point 5.

Ces contrôles portent, chaque fois qu'il y a lieu, sur la détermination des poids moyens et des écarts maximaux, sur les essais mécaniques, physiques ou microbiologiques, sur les caractères organoleptiques tels que limpidité, couleur, saveur, sur les caractères physiques tels que densité, pH, indice de réfraction, etc. Pour chacun de ces caractères, les normes et limites doivent être définies dans chaque cas particulier, par le demandeur, sauf si elles sont imposées par la Pharmacopée.

En outre, les formes pharmaceutiques solides, devant être administrées par voie orale, sont soumises à des études *in vitro* de la libération, de la vitesse de dissolution du ou des principes actifs; ces études sont effectuées également en cas d'administration par une autre voie, si le Ministre l'estime nécessaire. Les conditions de l'expérience, l'appareillage utilisé et les normes sont décrits avec précision, tant qu'ils ne figurent pas à la Pharmacopée européenne ou à la Pharmacopée nationale des Etats membres; il en est de même dans les cas où les méthodes prévues par lesdites Pharmacopées ne sont pas applicables.

2. Identification et dosage du ou des principes actifs.

L'exposé de la technique analytique du produit fini décrit, avec suffisamment de précisions pour qu'elles soient directement reproductibles, les méthodes utilisées pour l'identification et le dosage du ou des principes actifs, soit sur un échantillon moyen représentatif du lot de fabrication, soit sur un certain nombre d'unités de prise considérées isolément.

Dans tous les cas, les méthodes doivent correspondre à l'état d'avancement du progrès scientifique et fournir des précisions quant aux écarts type, à la fidélité de la méthode analytique et aux écarts maximaux tolérables.

Sauf justification appropriée, les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif ne peuvent dépasser $\pm 5\%$ dans le produit fini, au moment de la fabrication.

Sur base des essais de stabilité, le fabricant doit proposer et justifier les écarts maximaux tolérables en teneur de principe actif dans le produit fini, vala-

bles jusqu'à la fin de la période de validité proposée.

Dans certains cas exceptionnels de mélanges particulièrement complexes dans lesquels le dosage de principes actifs, nombreux ou en faible proportion, nécessiterait des recherches délicates difficilement applicables à chaque lot de fabrication, il est toléré qu'un ou plusieurs principes actifs ne soient pas dosés dans le produit fini à la condition expresse que les dosages soient effectués sur des produits intermédiaires de la fabrication; cette dérogation ne peut pas être étendue à la caractérisation desdites substances. Cette technique simplifiée est alors complétée par une méthode d'évaluation quantitative permettant aux autorités compétentes de faire vérifier la conformité à la formule du médicament commercialisé.

Un tirage d'activité biologique est obligatoire lorsque les méthodes physico-chimiques sont insuffisantes pour renseigner sur la qualité du produit.

Lorsque les indications fournies au paragraphe B font apparaître un surdosage important en principe actif pour la fabrication du médicament, la description des méthodes de contrôle du produit fini comporte, le cas échéant, l'étude chimique, voire toxico-pharmacologique de l'altération subie par cette substance avec, éventuellement, caractérisation ou dosage des produits de dégradation.

3. Identification et dosage des constituants de l'excipient.

Pour autant que cela soit nécessaire, les constituants de l'excipient font, au minimum, l'objet d'une caractérisation.

La technique présentée pour l'identification des colorants doit permettre de vérifier s'ils figurent sur la liste des colorants autorisés.

Font obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur les agents conservateurs et tout autre constituant de l'excipient susceptibles d'avoir une action défavorable sur les fonctions organiques; l'excipient fait obligatoirement l'objet d'un essai limite supérieur et inférieur s'il est susceptible d'avoir une action sur la biodisponibilité d'une substance active, à moins que la biodisponibilité ne soit garantie par d'autres essais appropriés.

4. Essais d'innocuité.

Indépendamment des essais toxico-pharmacologiques présentés avec la demande d'enregistrement, des contrôles d'innocuité ou de tolérance locale sur l'animal figurent au dossier analytique, chaque fois qu'ils doivent être pratiqués de routine pour vérifier la qualité du médicament.

5. Caractères généraux devant être systématiquement vérifiés sur les médicaments selon la forme pharmaceutique qu'ils présentent.

Si des monographies générales des formes pharmaceutiques figurent dans la Pharmacopée européenne ou, à défaut, dans la Pharmacopée nationale des États membres, les produits finis doivent satisfaire aux exigences y figurant. Dans le cas contraire, les spécifications du produit fini doivent faire l'objet des déterminations suivantes lorsque c'est nécessaire pour la formulation.

— Comprimés et pilules : couleur, poids et écarts de poids unitaire tolérés; si nécessaire, temps de désagrégation avec méthode de détermination.

— Comprimés enrobés : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; poids des comprimés terminés; poids du noyau et écarts de poids unitaire tolérés.

— Capsules et gélules : couleur, temps de désagrégation avec méthode de détermination; aspect et poids du contenu avec écarts de poids unitaire tolérés.

— Préparations acido-résistantes (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, temps de résistance en milieu gastrique artificiel, avec méthode de détermination; temps de désagrégation en milieu intestinal artificiel, avec méthode de détermination.

— Préparations à enrobage protecteur particulier (comprimés, capsules, gélules, granulés) : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, vérification de l'efficacité de l'enrobage en vue d'aboutir au but recherché.

— Préparations à libération progressive du principe actif : outre les exigences particulières à chaque forme pharmaceutique, exigences concernant la libération progressive avec méthode de détermination.

— Cachets, paquets et sachets : nature et poids du contenu et écarts de poids unitaire tolérés.

— Préparations pour les injections : couleur, volume du contenu et écarts tolérés pour ce volume; pH, limpidité des solutés, taille limite des particules pour les suspensions; contrôle de la stérilité, avec description de la méthode; sauf cas particuliers, essai d'apyrogénicité, avec description de la méthode, pour les préparations d'une dose unitaire égale ou supérieure à 15 ml.

— Ampoules à contenu solide : quantité de médicament par ampoule et limites permises de variation de poids; essais et exigences de stérilité.

— Ampoules buvables : couleur, aspect, volume du contenu et écarts tolérés.

— Pommades, crèmes, etc. : couleur et consistance; grandeur des particules des principes actifs; poids et marges tolérés; nature du récipient; contrôle microbiologique si nécessaire.

— Suspension : couleur; vitesse de sédimentation; lorsqu'il y a formation de dépôt, facilité de remise en suspension.

— Emulsions : couleur; type; stabilité.

— Suppositoires et ovules : couleur, grandeur des particules des principes actifs; poids et écarts de poids unitaire tolérés; température de fusion ou temps de désagrégation, avec méthode de détermination.

— Aérosols : description du récipient et de la valve, avec précisions sur le débit; taille limite des particules lorsque le médicament est destiné à l'inhalation.

— Collyres, pommades ophtalmiques, bains oculaires : couleur, aspect; contrôle de stérilité avec description de la méthode; le cas échéant, limpidité ou taille limite des particules pour les suspensions, détermination du pH.

— Sirops; solutés, etc. : couleur, aspect.

F. Essais de stabilité

Le demandeur est tenu de décrire les recherches ayant permis de déterminer la durée de validité proposée.

Lorsqu'un produit fini est susceptible de donner des produits toxiques de dégradation, le demandeur doit les signaler en indiquant les méthodes de caractérisation ou de dosage.

Les conclusions doivent comporter les résultats des analyses justifiant la durée de validité proposée dans des conditions normales ou, le cas échéant, dans des conditions particulières de conservation.

Une étude sur l'interaction du médicament et du récipient est présentée dans tous les cas où un risque de cet ordre peut être envisagé, notamment lorsqu'il s'agit de préparations injectables ou d'aérosols pour l'usage interne.

ANNEXE 2

ESSAIS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES

[Les essais de sécurité doivent être exécutés en conformité avec les principes de bonnes pratiques de laboratoire spécifiés à l'annexe 2 de la décision du Conseil de l'Organisation de coopération et de développement économique du 12 mai 1981 relative à l'acceptation mutuelle des données à l'évaluation des produits chimiques.]

A.R. 16-9-1985.

Ann. 2 : phrase liminaire | : A.R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

A. Introduction

Les essais toxicologiques et pharmacologiques doivent mettre en évidence :

1. Les limites de toxicité du médicament et ses effets dangereux ou indésirables éventuels dans les conditions d'emploi prévues chez l'homme, ceux-ci devant être estimés en fonction de la gravité de l'état pathologique;

2. ses propriétés pharmacologiques en relation qualitative et quantitative avec l'emploi préconisé chez l'homme. Tous les résultats doivent être fiables et généralisables. Dans la mesure où cela paraît justifié, des procédés mathématiques et statistiques seront utilisés pour l'élaboration des méthodes expérimentales et l'appréciation des résultats.

En outre, il est nécessaire d'éclairer les cliniciens sur la possibilité d'utiliser le produit en thérapeutique.

B. Toxicité

[1. Toxicité par administration unique.

Un essai de toxicité aiguë implique une étude qualitative et quantitative des phénomènes toxiques pouvant résulter d'une administration unique de la substance ou des substances actives contenues dans le médicament dans les proportions et l'état physico-chimique dans lesquels elles sont présentes dans le produit lui-même.

L'essai de toxicité aiguë doit être effectué sur deux ou plusieurs espèces de mammifères de souche connue, sauf lorsque l'utilisation d'une seule espèce peut être justifiée. Normalement, au moins deux voies d'administration doivent être utilisées, l'une identique ou similaire à celle prévue pour l'usage chez l'homme et l'autre garantissant l'absorption systémique de la substance.

Cette étude doit porter sur les signes observés, notamment les phénomènes locaux. La durée d'observation des animaux expérimentaux est déterminée par l'expérimentateur comme étant suffisante pour mettre en évidence des détériorations ou la guérison des tissus ou des organes, cette durée étant généralement de quatorze jours, mais non inférieure à sept jours, sans toutefois exposer les animaux à des souffrances prolongées. Les animaux qui meurent au cours de la période d'observation doivent être soumis à une autopsie, ainsi que tous les animaux survivants à la fin de la période d'observation. Un examen histopathologique doit être envisagé pour tous les organes révélant des modifications macroscopiques à l'autopsie. Un maximum d'infor-

mations doit être obtenu à partir des animaux utilisés dans l'étude. Les essais de toxicité par administration unique doivent être effectués de telle manière que les signes de toxicité aiguë soient mis en évidence et que les conditions de la mort soient déterminées dans une mesure aussi large que possible. Une évaluation quantitative de la dose létale approximative doit être effectuée chez les espèces appropriées et des informations sur le rapport dose-effet doivent être obtenues; toutefois, une grande précision n'est pas exigée.

Ces études peuvent donner une indication des effets probables d'un surdosage aigu chez l'homme et peuvent être utiles pour la conception des études de toxicité par administration répétée chez les espèces animales appropriées.

Dans le cas d'une association de substances actives, l'étude doit être effectuée de manière à vérifier s'il y a ou non augmentation de la toxicité ou apparition d'effets toxiques nouveaux.]

2. Toxicité par administration répétée (toxicité « sub-aiguë » et toxicité « chronique »).

Les épreuves de toxicité par administration répétée ont pour objet de mettre en évidence les altérations fonctionnelles et/ou anatomo-pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance active ou de l'association des substances actives et d'établir les conditions de l'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.

D'une façon générale, il est souhaitable de réaliser deux épreuves : l'une à court terme d'une durée de deux à quatre semaines, l'autre à long terme dont la durée dépend des conditions d'application clinique. Cette dernière épreuve a pour but de vérifier les limites d'innocuité expérimentale du produit examiné et sa durée habituelle est de trois à six mois.

Pour les médicaments devant être administrés à dose unique chez l'homme, une seule épreuve d'une durée de deux à quatre semaines sera réalisée.

Si toutefois, compte tenu de la durée prévisible d'emploi chez l'homme, l'expérimentateur responsable juge convenable d'adopter des durées d'expérimentation différentes — par excès ou par défaut — de celles indiquées ci-dessus, il est tenu d'en fournir une justification adéquate.

L'expérimentateur doit en outre fournir la justification des doses choisies.

Les expérimentations par administrations répétées devront être effectuées sur deux espèces de mammifères dont l'une ne doit pas appartenir à l'ordre des rongeurs. Le choix de la ou des voies d'administration doit tenir compte de celles prévues

A.R. 16-9-1985.

B., I. [] : A.R. 6-7-1987 (Mon. 18-7-1987).

pour l'emploi thérapeutique et des possibilités de résorption. Le mode et le rythme des administrations doivent être clairement indiqués.

Il est utile de choisir la dose la plus élevée de façon à faire apparaître des effets nocifs, les doses inférieures permettant de situer la marge de tolérance du produit chez l'animal.

Les conditions expérimentales et les contrôles mis en œuvre doivent tenir compte de l'importance du problème envisagé et permettre l'estimation des limites de confiance, chaque fois que cela est possible, et tout au moins en ce qui concerne les petits rongeurs.

L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance, de la formule sanguine et des épreuves fonctionnelles, particulièrement celles qui se rapportent aux organes excréteurs, ainsi que sur la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques qui s'y rattachent. Le type et l'étendue de chaque catégorie d'examen sont choisis compte tenu de l'espèce animale utilisée et de l'état des connaissances scientifiques.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées dans le respect du présent protocole, les essais chroniques à long terme peuvent, sur justification par l'expérimentateur, être simplifiés d'une manière adéquate, sauf dans le cas où l'examen des toxicités aiguë et subaiguë a révélé des phénomènes de potentialisation ou des effets toxiques nouveaux. Sont assimilés aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes dispositions, des substances qui se sont révélées non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examens contrôlés.

Un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique est considéré comme un principe actif.

C. Toxicité foetale

Cette étude consiste à examiner les phénomènes toxiques, notamment tératogènes, qu'il est possible d'observer dans le produit de la conception lorsque le médicament examiné est administré à la femelle au cours de la gestation. Bien que ces essais n'aient jusqu'à présent qu'une valeur prévisionnelle limitée en ce qui concerne la transposition des résultats à l'espèce humaine, on estime qu'ils permettent de recueillir des informations importantes lorsque les résultats montrent des accidents tels que résorptions, anomalies, etc.

La non-réalisation de ces essais, soit pour les médicaments qui d'habitude ne sont pas employés par les femmes susceptibles d'avoir des enfants, soit

pour d'autres cas, devra être justifiée d'une manière adéquate.

Les essais en question seront effectués sur au moins deux espèces : le lapin (d'une race sensible à des substances reconnues douées de toxicité foetale) et le rat ou la souris (en précisant la souche), ou éventuellement une autre espèce animale.

Les modalités de l'expérience (nombre d'animaux, doses, moment de l'administration et critères d'évaluation des résultats) seront déterminées en tenant compte de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier et de la signification statistique que les résultats doivent atteindre.

D. Examen de la fonction reproductrice

Si les résultats des autres expérimentations effectuées laissent apparaître des éléments de nature à faire soupçonner des effets néfastes pour la descendance ou des altérations dans la fécondité mâle ou femelle, la fonction reproductrice doit être contrôlée d'une manière adéquate.

Dbis. Pouvoir mutagène

L'étude du pouvoir mutagène a pour objet de révéler les changements occasionnés par une substance au matériel génétique d'individus ou de cellules ayant pour effet de rendre les successeurs différents, de façon permanente et héréditaire, de leurs prédécesseurs. Cette étude est exigée pour toute nouvelle substance.

Le nombre, les types et les critères d'évaluation des résultats sont déterminés compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

E. Pouvoir cancérogène

Des expérimentations, de nature à révéler des effets cancérogènes, sont habituellement exigées :

1. pour les produits qui présentent une analogie chimique étroite avec des composés reconnus cancérogènes ou cocancérogènes;
2. pour les produits qui, lors de l'étude toxicologique à long terme, ont provoqué des manifestations suspectes;
3. pour les produits ayant donné des résultats suspects aux tests du pouvoir mutagène ou à d'autres tests courts de cancérogénèse.

De telles expérimentations peuvent également être demandées pour les substances entrant dans la composition des médicaments susceptibles d'être régulièrement administrés au cours d'une période substantielle de la vie.

Les modalités de l'expérience sont déterminées compte tenu de l'état des connaissances scientifiques au moment du dépôt du dossier.

F. Pharmacodynamie

On entend par pharmacodynamie l'étude des variations provoquées par le médicament dans les fonctions des organismes, que celles-ci soient normales ou expérimentalement altérées.

Cette étude doit être effectuée suivant deux principes distincts.

D'une part, cette étude doit décrire de manière adéquate les actions qui sont à la base des applications pratiques préconisées, en exprimant les résultats sous forme quantitative (courbes dose-effet, temps-effet, ou autres) et, autant que possible, en comparaison avec un produit dont l'activité est bien connue. Si un produit est présenté comme ayant un coefficient thérapeutique supérieur, la différence doit être démontrée avec l'appui des limites de confiance.

D'autre part, l'expérimentateur doit fournir une caractérisation générale du produit, en visant spécialement la possibilité d'effets secondaires. En général, il convient d'explorer les principales fonctions, aussi bien de la vie végétative que de la vie de relation, et cette exploration doit être d'autant plus approfondie que les doses pouvant susciter ces effets secondaires se rapprochent de celles responsables des actions principales pour lesquelles le produit est proposé.

Les techniques expérimentales, lorsqu'elles ne sont pas habituelles, doivent être décrites de façon à permettre leur reproductibilité, et l'expérimentateur doit démontrer leur valeur heuristique. Les données expérimentales sont présentées de façon explicite et, pour certains types d'essais, leur signification statistique fournie.

Sauf justification appropriée, l'éventuelle modification quantitative des effets à la suite de la répétition des doses doit être également recherchée.

Les associations médicamenteuses peuvent résulter soit de prémisses pharmacologiques, soit d'indications cliniques.

Dans le premier cas, l'étude pharmacodynamique doit mettre en lumière les interactions qui rendent l'association elle-même recommandable pour l'usage clinique.

Dans le second cas, la justification scientifique de l'association médicamenteuse étant demandée à l'expérimentation clinique, il doit être recherché si les effets attendus de l'association peuvent être mis en évidence chez l'animal et au minimum l'importance des effets collatéraux doit être contrôlée.

Si une association comporte une substance active nouvelle, cette dernière doit avoir fait l'objet d'une étude approfondie préalable.

G. Pharmacocinétique

On entend par pharmacocinétique le sort que le produit subit dans l'organisme. La pharmacocinétique comprend l'étude de l'absorption, de la répartition, de la biotransformation (ou métabolisme) et de l'élimination.

L'étude de ces différentes phases peut être effectuée à l'aide de méthodes physiques, chimiques ou biologiques, ainsi que par l'observation de l'activité pharmacodynamique même du produit.

Les informations concernant la répartition et l'élimination sont nécessaires pour les produits chimiothérapeutiques (antibiotiques, etc.) et pour ceux dont l'usage repose sur des effets non pharmacodynamiques (notamment de nombreux moyens de diagnostic, etc.) et dans tous les cas où les renseignements obtenus sont indispensables pour l'application chez l'homme.

Pour les produits doués d'effets pharmacodynamiques, l'examen pharmacocinétique est souhaitable.

Pour les médicaments devant faire l'objet d'une évaluation de la biodisponibilité, les informations doivent tenir compte de l'évolution des résultats en fonction du temps et, plus généralement, renseigner sur la biodisponibilité du produit ou de ses métabolites.

Dans le cas d'associations nouvelles de substances déjà connues et étudiées dans le respect du présent protocole, les recherches pharmacocinétiques ne sont pas exigées si les essais toxicologiques et l'expérimentation clinique le justifient. Sont assimilées aux substances déjà connues et étudiées d'après les présentes normes, les substances qui se sont révélées efficaces et non nocives au cours d'une utilisation très large d'au moins trois années en thérapeutique humaine et à la suite d'examen contrôlés.

H. Produits à usage topique

Dans le cas où un médicament est destiné à l'usage topique, la résorption doit être étudiée en tenant également compte de l'application éventuelle du produit sur une peau présentant des lésions. Uniquement s'il est prouvé que la résorption dans ces conditions est négligeable, les essais de toxicité par administrations répétées par voie générale, les essais de toxicité foetale et le contrôle de la fonction reproductrice peuvent être éliminés.

Cependant, si, lors de l'expérimentation clinique, la résorption est démontrée, il faut pratiquer les

essais de toxicité sur l'animal, y compris, le cas échéant, les essais de toxicité foetale.

Dans tous les cas, les essais de tolérance locale après application répétée doivent être particulièrement soignés et comporter des contrôles histologiques; les recherches sur la possibilité de sensibilisation doivent être envisagées et le pouvoir cancérogène est recherché dans les cas prévus au paragraphe E.

CHAPITRE II

Présentation des renseignements et documents

Comme dans tout travail scientifique, le dossier des expérimentations toxicologiques et pharmacologiques doit comprendre :

a) une préface permettant de situer le sujet, accompagnée éventuellement des données bibliographiques utiles;

b) un plan expérimental détaillé avec la justification de l'absence éventuelle de certains essais prévus ci-avant, une description des méthodes suivies, des appareils et du matériel utilisés, de l'espèce, de la race ou de la souche des animaux, de leur origine, de leur nombre et des conditions d'environnement et d'alimentation adoptées en précisant, entre autres, s'ils sont exempts de germes pathogènes spécifiques (S.P.F.) ou traditionnels);

c) tous les résultats importants obtenus, favorables et défavorables, les données originales détaillées de façon à permettre leur appréciation critique, indépendamment de l'interprétation qu'en donne l'auteur; à titre d'explication et d'exemple, les résultats peuvent être accompagnés de documents reproduisant des tracés kymographiques, des microphotographies, etc.;

d) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et de la variabilité;

e) une discussion objective des résultats obtenus fournissant des conclusions sur les propriétés toxicologiques et pharmacologiques du produit, sur ses marges de sécurité chez l'animal et ses effets secondaires éventuels, sur les champs d'application, sur les doses actives et les incompatibilités possibles;

f) tous les éléments nécessaires pour éclairer le mieux possible le clinicien sur l'utilité du produit proposé; la discussion est complétée par des suggestions sur les possibilités de traitement des intoxications aiguës et des effets secondaires éventuels chez l'homme;

g) un résumé et des références bibliographiques exactes.

ANNEXE 3

ESSAIS CLINIQUES

CHAPITRE I^{er}

Conduite des essais

1. Les essais cliniques et de thérapie expérimentale doivent toujours être précédés d'essais pharmacologiques et toxicologiques suffisants, effectués sur l'animal selon les dispositions du présent arrêté. Le clinicien doit prendre connaissance des conclusions de l'examen pharmacologique et toxicologique, et le demandeur doit fournir au clinicien le rapport complet.

2. Il est nécessaire que les essais cliniques s'effectuent sous formes d'essais contrôlés. La manière dont ils sont réalisés varie dans chaque cas et dépend également de considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'effet thérapeutique d'une nouvelle spécialité à celui d'un médicament déjà appliqué dont la valeur thérapeutique est communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo.

3. Dans la mesure du possible, mais surtout lorsqu'il s'agit d'essais où l'effet du produit n'est pas objectivement mesurable, il faut avoir recours à des essais contrôlés réalisés suivant la méthode du double insu.

4. Si, pour déterminer l'effet thérapeutique des méthodes statistiques doivent être utilisées, les critères adoptés au cours des essais doivent être suffisamment précis pour permettre un traitement statistique. Le recours à un grand nombre de patients au cours d'un essai ne doit en aucun cas être considéré comme pouvant remplacer un essai contrôlé bien exécuté.

CHAPITRE I^{er}

Présentation des renseignements et documents

1. Les renseignements fournis concernant les essais cliniques doivent permettre de se faire une opinion suffisamment fondée et scientifiquement valable sur la conformité du médicament aux critères d'enregistrement. C'est pourquoi il est exigé en premier lieu que soient communiqués les résultats de tous les essais cliniques effectués, aussi bien favorables que défavorables.

2. Les résultats des essais doivent être présentés selon la ventilation suivante :

A. Renseignements de pharmacologie clinique (pharmacologie humaine et biodisponibilité)

1. Chaque fois que cela est possible, des renseignements doivent être fournis sur les résultats :

a) des essais mettant en lumière les effets pharmacologiques;

b) des essais mettant en évidence le mécanisme pharmacodynamique se trouvant à la base de l'effet thérapeutique;

c) des essais mettant en évidence la biotransformation (métabolisme) et les éléments pharmacologiques essentiels.

Si ces données font totalement ou partiellement défaut, il faut le justifier.

Au cas où les effets imprévus apparaissent au cours des essais de pharmacologie clinique, les expérimentations toxicologiques et pharmacologiques initiales sur l'animal doivent être reprises et étendues en conséquence.

2. Si le médicament est destiné à une administration prolongée, des renseignements doivent être fournis sur les éventuelles modifications survenues dans l'action pharmacologique après des administrations répétées.

3. Si le produit doit être couramment utilisé simultanément avec d'autres médicaments, des renseignements doivent être donnés sur les essais d'administration conjointe effectués pour mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'action pharmacologique.

4. Tous les effets secondaires constatés lors de ces essais doivent être signalés individuellement.

5. L'évaluation de la biodisponibilité doit être entreprise dans tous les cas où elle s'impose dans l'intérêt des malades, par exemple lorsque la marge thérapeutique est étroite ou que les essais précédents ont fait apparaître des anomalies pouvant être en relation avec une absorption variable ou bien, si cela s'avère nécessaire, pour les médicaments visés à l'article 2, § 1^{er}, 8^o et § 2 de l'arrêté royal du 3 juillet 1969 relatif à l'enregistrement des médicaments.

B. Renseignements cliniques

1. Renseignements d'ordre individuel. Fiches cliniques.

Les renseignements fournis concernant les essais cliniques ou de thérapie expérimentale doivent être suffisamment détaillés pour permettre un jugement objectif. En principe, ces essais doivent être effectués dans un établissement de soins.

Le but des essais et les critères d'appréciation, tant positifs que négatifs doivent être indiqués.

Les renseignements suivants doivent être recueillis pour chaque patient individuellement, par chacun des expérimentateurs qui indique ses noms, adresse, fonctions, titres universitaires et activités

hospitalières, et mentionne le lieu où le traitement a été poursuivi.

1. l'identification du patient (par exemple, par la mention du numéro de son dossier médical);

2. les critères en fonction desquels le patient a été admis aux essais;

3. l'âge du patient;

4. le sexe du patient;

5. le diagnostic et les indications pour lesquelles le produit a été administré ainsi que les antécédents du malade; tout renseignement utile est fourni sur les autres maladies éventuelles du patient;

6. la posologie et le mode d'administration du produit;

7. la fréquence d'administration et les précautions prises lors de l'administration;

8. la durée du traitement et de la période d'observation subséquente;

9. des précisions sur les médicaments administrés préalablement ou simultanément, c'est-à-dire au cours de l'ensemble de la période d'examen;

10. le régime alimentaire s'il y a lieu;

11. tous les résultats des essais cliniques (y compris les résultats défavorables ou négatifs) avec mention complète des observations cliniques et des résultats des tests objectifs d'activité (radiologiques, électriques tels qu'électroencéphalogrammes ou électrocardiogrammes, analyses de laboratoire, épreuves fonctionnelles, etc.) nécessaires à l'appréciation de la demande; les méthodes suivies doivent être indiquées ainsi que la signification des divers écarts observés (variance de la méthode, variance individuelle, influence de la médication);

12. toutes informations sur les effets secondaires constatés, nocifs ou non, ainsi que sur les mesures prises en conséquence; la relation de cause à effet doit être étudiée avec le même soin que celui qu'on apporte habituellement à l'identification d'un effet thérapeutique;

13. une conclusion sur chaque cas particulier.

Si un ou plusieurs des renseignements mentionnés aux points 1 à 13 font défaut, une justification doit être fournie.

Les renseignements visés ci-dessus doivent être transmis au Ministre.

Le responsable de la mise sur le marché du médicament prend toutes les dispositions utiles afin d'assurer que les documents originaux ayant servi de base aux renseignements fournis, ainsi que la codification permettant d'établir le lien entre ces documents et les patients concernés, soient conservés pendant au moins cinq ans à compter du jour de la transmission du dossier à l'autorité compétente.

2. Résumé et conclusions.

1. Les observations cliniques et de thérapie expérimentale mentionnées aux points 1 à 13 du paragraphe 1 doivent être résumées en récapitulant les essais et leurs résultats et en indiquant notamment :

a) le nombre des patients traités, avec répartition par sexe;

b) la section et la composition par âge des groupes faisant l'objet de l'examen et des essais comparatifs;

c) le nombre de patients ayant interrompu les essais avant terme ainsi que les motifs de cette interruption;

d) lorsque des essais contrôlés ont été effectués dans les conditions mentionnées ci-dessus, si le groupe expérimental de contrôle :

— n'a été soumis à aucune thérapeutique;

— a reçu un placebo;

— a reçu un médicament à effet connu;

e) la fréquence des effets secondaires constatés;

f) des précisions sur les sujets présentant des susceptibilités particulières (veillards, enfants, femmes enceintes ou en période d'activité génitale), ou dont l'état physiologique ou pathologique est à prendre en considération;

g) une appréciation statistique des résultats, lorsqu'elle est impliquée par la programmation des essais, et la variabilité.

2. L'expérimentateur doit enfin, dans les conclusions générales de l'expérimentation, se prononcer sur la non-activité dans les conditions normales d'emploi et la tolérance, l'effet thérapeutique du produit avec toutes précisions utiles sur les indications et contre-indications, la posologie et la durée moyenne du traitement, ainsi que, le cas échéant, les précautions particulières d'emploi et les signes cliniques du surdosage.

C. Considérations d'ordre général

1. Le clinicien doit toujours signaler les observations faites sur :

a) les phénomènes éventuels d'accoutumance, de toxicomanie ou de sevrage;

b) les interactions constatées avec d'autres médicaments administrés simultanément;

c) les critères sur base desquels certains patients ont été exclus des essais.

2. Les renseignements contenant une association médicamenteuse nouvelle doivent être identiques à ceux prévus pour un nouveau médicament et justifier l'association par rapport à la non-nocivité et à l'effet thérapeutique.

D. 3. D I N A M A R C A.

TEXTO 1.

"The Consolidate Medicines Act.- Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982".

Ley Consolidada del Medicamento No. 327 de junio de 1975, publicación de la ley 327 del 26 junio, 1975, sobre Medicamentos modificada por la Ley No. 170 del 8 de abril de 1981, y por la Ley No. 203 del 18 de mayo de 1982.

NATIONAL BOARD OF HEALTH
Medicines Division
(sundhedsstyrelsens lægemiddelaafdeling)
St. Kongensgade 1
1264 Copenhagen K
Denmark

TRANSLATION

The Consolidate Medicines Act

Publication of Act No. 327 of June 26, 1975, on Medicines as amended by Act No. 170 of April 8, 1981, and Act No. 203 of May 18, 1982.

The published wording of the Act shall only apply in full as from July 1, 1984.

Part 1

Scope of the Act

1. (1) This Act shall apply to articles which are intended to be administered to human beings or animals to prevent, diagnose, alleviate treat or cure disease, symptoms of disease and pain, or to affect bodily functions (medicinal products).

(2) The provisions of this Act shall also apply to contraceptives

2. The Minister of the Interior may lay down regulations to the effect that this Act or provisions thereof shall apply to articles which although not covered by section 1, subsection 1, of this Act, are to be used for the prevention, diagnosing or treatment of diseases (medicinal devices) and for the identification of pregnancy.

3. (1) This Act does not cover food, feeding stuff, articles for external use for cosmetic purposes only, or dietary supplements or feed supplements for animals (vitamins, minerals, etc.) ^{x)}. After consultation with the Minister of the Environment and the Minister of Agriculture, the Minister of the Interior may include the said articles within the scope of this Act if this is found necessary by reason of special properties or undesirable effects through their use.

x) The original text of this subsection also includes the Danish word "nydeisesmiddel", which in this connection means such articles as tobacco, alcoholic liquors, tea, coffee etc.

(2) The Minister of the Interior may exempt certain articles or groups of articles covered by section 1 wholly or partially from this Act and lay down regulations for such exemptions. The Minister of the Interior hereby stipulates, that preparations manufactured from those pure natural products, which have no harmful effects for the consumer shall be exempted from sections 4 and 5 and from part 4 of this Act, and that iron and vitamin preparations and antiparasitic preparations for animals shall be exempted from part 5 of this Act.

Part 2

General provisions on medicinal products

4. The National Board of Health shall lay down provisions on the quality of medicinal products in the form of a pharmacopoeia or similar.

5. Sale of medicinal products to consumers may only take place through pharmacies, unless otherwise specified by legislation or by regulations laid down by the Minister of the Interior.

6. (1) The name of a medicinal product shall not be misleading with respect to composition, effect or other properties of the article and must not be likely to lead to confusion with other medicinal products

(2) The National Board of Health may lay down regulations on packing size, labelling and packaging of medicinal products and may lay down requirements in these respects for individual medicinal products

(3) On the labels of pharmaceutical specialities, cf. part 4, the common name as designated by the National Board of Health for the medicinal product in question shall appear in easily legible form and in lettering at least half as large as that used to indicate the special name, if any, of the medicinal product.

7. The National Board of Health may prohibit the sale and supply of a medicinal product, and order manufacturers or importers to recall remaining stocks of any medicinal product:

- 1) which originates from an enterprise which does not hold a licence from the National Board of Health in accordance with section 8, subsection 1, or which refuses to cooperate in the control by the National Board of Health pursuant to section 9;
- 2) the composition of which is inconstant, the ingredients of which lack the required quality, or which otherwise is not appropriately manufactured;

- 3) which does not conform to statements written on the label, in advertisements, or similar;
- 4) which has another content or field of application than stated;
- 5) which, under normal conditions of use, results in sideeffects which are disproportionate to the intended medical effect, or constitutes a danger to health;
- 6) which may be deleted from the Register of Specialities in pursuance of section 20, subsection 1.

Part 3

Approval and control of enterprises

8. (1) Medicinal products shall not be manufactured, imported, exported, stocked, sold, supplied, dispensed, or packed without a licence from the National Board of Health.

(2) The National Board of Health may lay down regulations on the technical management, professional knowledge, organization and operation of enterprises holding a licence issued in conformity with subsection 1.

(3) The National Board of Health may make licences under subsection 1 conditional and of limited duration. The National Board of Health may revoke a licence if conditions for it are not complied with or if the undertaking transgresses the regulations laid down by the National Board of Health under subsection 2.

(4) The regulations in subsection 1 shall not apply to:

- 1) the handling by hospitals and other treating institutions of medicinal products to be used in treatments;
- 2) doctors', veterinary surgeons', and dentists' purchases, storage, dispensing, and supply of medicinal products to be used in practice;

3) private persons' handling of medicinal products for own use.

(5) The National Board of Health may lay down regulations on the handling of the medicinal products referred to in subsection 4.

9. (1) The National Board of Health shall control enterprises licensed under section 8, subsection 1. Such control relates to the contents, composition, quality and storage of medicinal products and the manner in which they are manufactured, sold and supplied.

(2) Representatives of the National Board of Health shall have

access to the enterprises concerned on presentation of appropriate identification. The National Board of Health may take or demand samples of medicinal products or of substances used for their manufacture. It may demand all information necessary for its control activities.

(3) Undertakings holding a licence under subsection 1 of section 8 as well as the associations and trade organizations of such undertakings shall, if requested, inform the National Board of Health about their sales of medicinal products, etc.

10. The Minister of the Interior may lay down regulations on fees for the treatment of applications pursuant to section 8, subsection 1 and for the control performed by the National Board of Health pursuant to section 9, subsection 1.

Part 4

Pharmaceutical specialities

11. (1) Part 4 deals with medicinal products intended for sale and supply to consumers in the manufacturer's original packing under a name selected by the manufacturer (pharmaceutical specialities).

(2) The Ministry of the Interior may lay down regulations to the effect that this part of the Act or some of its provisions shall be applied to medicinal products intended for animals and not being specialities.

(3) Part 4 does not deal with medicinal products manufactured in a pharmacy for the individual patient and sold and supplied by a pharmacy with a declaration and without any other kind of designation (magistrally manufactured medicinal products).

12. (1) The Minister of the Interior may lay down regulations to the effect that sera and medicinal products prepared from blood, vaccines and immunological test preparations, which are sold or supplied by the state serum institutes, shall not be entered in the Register of Specialities of the National Board of Health, cf. section 13.

(2) The preparations from the State Serum Institute referred to in subsection 1 shall, however, within a maximum period of one year be entered in the Register of Specialities of the National Board of Health, if another enterprise, which holds a licence from the National Board of Health under section 8, subsection 1, begins to market a similar, registered preparation, unless this marketing or the marketing by the State Serum Institute of the preparations is of limited duration subject to a time limit.

(3) In special cases the National Board of Health may exempt certain medicinal products or groups of medicinal products from sections 13 - 23.

13. (1) Pharmaceutical specialities may only be sold or supplied when they are included in the register of specialities of the National Board of Health, however, cf. subsections 1 and 2 of section 25.

14. (1) An application for registration of a pharmaceutical speciality shall state the name of the person or the enterprise to whom the National Board of Health may address itself concerning the application and the registered speciality.

(2) An applicant for or a holder of a registration shall, if the applicant or holder is not domiciled in a country being a member of the European Communities, have a representative domiciled in Denmark.

(3) The National Board of Health may lay down regulations for the treatment of applications for registration and for the treatment of cases pursuant to sections 7 and 20.

15. To obtain registration of a pharmaceutical speciality the following conditions must be satisfied:

- 1) it must be manufactured by an enterprise which has at its disposition the necessary professional knowledge and the organization and operation of which is regarded as ensuring satisfactory manufacture of this speciality;
- 2) it must be of satisfactory quality and shall, in comparison with specialities already approved, be suitable from a health point of view;
- 3) it must not under normal conditions of use, result in side-effects which are disproportionate to the intended effect or constitute a danger to health;
- 4) sufficient information on and documentation of, the pharmaceutical, pharmacological, toxicological and clinical work shall be provided that it must be regarded as reasonable and warrantable to release the product in accordance with the indications contained in the application; and
- 5) any increased health risk that may exist if the pharmaceutical speciality contains several active ingredients must be shown to be negligible in relation to the therapeutic value.

lue offered by the combination preparation.

16. The registration shall remain valid for five years. It may be extended for periods of five years when the holder of the registration applies for such extension three months prior to the expiration of the permission.

17. When required by special circumstances, the National Board of Health may attach conditions to the registration.

18. A pharmaceutical speciality shall be sold and supplied under a name approved by the National Board of Health. At the request of the applicant this name may be either a special name or a common name designated by the National Board of Health with the addition of the trade name or trade mark of the registration holder.

19. Where serious side-effects of a pharmaceutical speciality are ascertained or production errors are found, the holder of the registration is under obligation immediately to advise the National Board of Health accordingly.

20. (1) The National Board of Health may delete a pharmaceutical speciality from the Register of Specialities if:

- 1) the composition of the speciality or its appearance is changed without the permission of the National Board of Health;
- 2) conditions for registration are not complied with;
- 3) the speciality is sold, supplied, labelled or advertised in contravention of the regulations of section 7 and 18 and of regulations issued pursuant to section 6, subsection 2;
- 4) there is no longer a representative domiciled in Denmark for the speciality, cf. section 14, subsection 2.

(2) When requesting the deletion of a speciality from the register of specialities and when recalling remaining stocks, the holder of a registration is under obligation to inform the National Board of Health of the reason for the deletion or recall.

21. (1) The Minister of the Interior shall lay down regulations on fees for the treatment of applications for inclusion in the register of specialities and for extension in pursuance of section 16 as well as fees for control of registered specialities.

(2) Fees pursuant to regulations made under subsection 1 or section 10 shall be recoverable by distraint.

22. (1) The National Board of Health shall be informed of the prices of pharmaceutical specialities and changes to these not later than 14 days prior to their entry into force.

(2) The use by the National Board of Health of the information referred to in subsection 1 does not imply any approval of the prices.

23. The Monopolies Control Authority shall keep control of the prices calculated by manufacturers, importers and wholesalers of medicinal products in accordance with the regulations governing the activities of the Authority.

Part 5.

Clinical testing. Sale or dispensation of medicinal products for specific purposes

24. (1) Clinical tests of medicinal products may only be commenced when they have been notified to the National Board of Health and when the National Board of Health has acknowledged receipt of the notification. This notification shall be made by the physician or by the dentist or by the veterinary surgeon conducting the testing, and by the manufacturer, or by his representative, of the medicinal product. In specific cases, the National Board of Health may grant permission for the manufacturer, or his representative, of the medicinal product to omit this notification.

(2) The National Board of Health may lay down conditions for the testing and may at any time demand it stopped or modified.

(3) The physician or the dentist or the veterinary surgeon conducting the testing shall immediately notify the National Board of Health in case of the occurrence of serious side effects and shall, at the end of the testing, send in its results to the National Board of Health.

25. (1) Medicinal products may be sold or dispensed for such clinical testing as has been notified according to section 24. The National Board of Health shall be entitled to prohibit the taking place before a specified time of any testing of medicinal products not entered in the National Board of Health's register of specialities.

(2) In specific cases, the National Board of Health may grant permission to sell or dispense in limited quantities medicinal products that are not marketed in Denmark, for other purposes than clinical tests.

(3) The National Board of Health shall be entitled to allow dispensation free of charge of marketed medicinal products reserved for pharmacies.

(4) The National Board of Health shall be entitled to lay down rules governing the sale or the dispensation under subsections 1 to 3 and to make specific conditions for permissions under subsections 2 and 3.

Part 6

Advertising for medicinal products etc.

26. It is forbidden to advertise, directly or indirectly, goods other than medicinal products as being preventive, alleviating or effective against diseases or their symptoms or in advertisements to use the word "pharmacy" or to make statements which, directly or indirectly, give the impression of a medicinal or medicinal-biological effect. When deemed reasonable on special grounds the National Board of Health may allow such advertisements and may lay down regulations to this effect.

27. It is forbidden to advertise for medicinal products which may not be sold or supplied in Denmark.

28. It is forbidden to advertise for medicinal products:

- 1) in films
- 2) on the radio or television
- 3) in the open air by signboards, posters, neon signs and similar
- 4) in transport vehicles
- 5) in premises accessible to the public, excepting pharmacies.

29. In exceptional cases the National Board of Health may make exemptions from the ban in section 28.

30. Advertisements that are not covered by the ban in section 28 or by the regulations in section 31 are only allowed when the nature, layout and content of the advertisement are approved by the National

Board of Health. The advertisement shall be sober and factual and may not give an exaggerated incomplete, misleading or deceptive picture of the medicinal product.

31. (1) Advertising for medicinal products and the articles referred to in section 26 is permitted when the target group consists of pharmacists, doctors, dentists, veterinary surgeons and students with these professions as well as in the professional journals of the persons mentioned. The Minister of the Interior may grant permission for advertising in professional journals for other health personnel.

(2) Advertisements directed at the persons referred to in subsection 1 shall indicate the name of the medicinal product and its common name, with the common name appearing in the same lettering and equally prominent as the special name, if any, of the medicine. As far as combination preparations are concerned for which no common name has been established, clear information shall be given about the common names for all effective components. Furthermore, in accordance with regulations laid down by the Minister of the Interior, the approved area of indication of the medicinal product must be indicated together with its contraindications, side effects and risks, dosage, pharmaceutical form, subvention and price. Printed matter, etc., shall be clearly dated, and in advertisements for medicinal products the marketing or supply of which is subject to specific conditions, these conditions shall be clearly stated.

(3) When the National Board of Health has approved specific areas of indications for a pharmaceutical speciality no other areas may be indicated in the advertising of the speciality.

(4) The National Board of Health may order manufacturers and importers to issue, in the form of letters, printed matters or advertisements, corrections and additions to the information given in an advertisement. The National Board of Health may prescribe the form and content of corrections and additions.

- 10 -

Information on medicinal products.

32. (1) The Minister of the Interior may order the National Board of Health to inform doctors and any other medical persons about medicinal products in accordance with specific regulations.

(2) The Information Board referred to in section 37 shall advise the National Board of Health in the latter's recommendations to the Minister of the Interior concerning the drawing up of regulations in conformity with subsection 1, and the Board may make proposals to the National Board of Health for such regulations.

(3) For use in its information activities the National Board of Health may use all information appearing from applications for the registration of pharmaceutical specialities which is required for the information.

(4) If, in connection with the submission of information, an applicant for registration states that some of this information is regarded as business secrets, the information may only be used for information purposes when decisive health considerations speak in favour thereof and only after the applicant for registration has been given an opportunity to comment on the information material drafted by the National Board of Health.

(5) Subject to regulations laid down by the Minister of the Interior the information referred to in subsection 3, cf. subsection 4, may, be issued to the Danish Medical Association for use in its information activities.

Part 7

Various boards on medicinal products

33. The Pharmacopoeia Board, consisting of a maximum of 6 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning specifications of the quality of medicines, cf. section 4.

34. The Registration Board, consisting of a maximum of 13 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning the inclusion in and deletion from the register of specialities of pharmaceutical specialities and the clinical testing of medicinal products.

35. The Side-Effects Board, consisting of a maximum of 5 members, shall collect information on the side-effects of medicinal products and make recommendations to the National Board of Health in cases concerning such side-effects.

36. The Medicinal Devices Board, consisting of a maximum of 5 members shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning the approval of medicinal devices, cf. section 2.

37. The Information Board, consisting of 9 members, shall make recommendations to the National Board of Health in cases concerning information on medicinal products. The National Board of Health may further submit cases referred to in section 31, subsection 2 and 3 to the board.

38. (1) The members of the boards referred to in sections 33 - 36 above shall be appointed for four-year terms by the Minister of the Interior on the recommendation of the National Board of Health. The members of the board referred to in section 37 shall also be appointed for four-year terms by the Minister of the Interior, three members on the recommendation of the Danish Medical Association and three members on the recommendation of the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Copenhagen Chamber of Commerce, and the Federation of Danish Industries, respectively. Among the members of each board the Minister shall appoint a chairman and a vice-chairman.

(2) The Minister of the Interior may refer additional tasks to the boards.

(3) The boards may obtain opinions from special experts.

(4) With the approval of the Minister of the Interior standing committees may be appointed under the individual boards. The Minister of the Interior may appoint persons who are not members of the boards as members of the standing committees.

39. (1) The Minister of the Interior may lay down rules of procedure for the boards and committees referred to in sections 33-38.

(2) The members of the boards and committees may not, with the exception of the three trade representatives referred to in section 38, subsection 1, have financial interest in any enterprise that manufactures, imports or sells medicinal products.

(3) In special cases the Minister of the Interior may make exemptions from the requirements in subsection 2.

40. Members of the boards and committees referred to in sections 3 above as well^{as} experts submitting statements to the boards are under penalty of sections 152 and 264b of the Civil Penal Code under obligation to observe secrecy towards all unauthorised persons in respect of the knowledge imparted to them through their activities.

Medical Drugs Board

41. (1) The Medical Drugs Board shall advise the National Board of Health on its recommendations to the Minister of the Interior on which medicinal products may wholly or partially be sold outside pharmacies cf. section 5.

(2) The Medical Drugs Board consists of 9 members who are appointed for four-year terms by the Minister of the Interior. The Minister shall appoint the chairman and the vice-chairman. Of the remaining members, 6 shall be appointed on the recommendation of the Joint Council of the Retail Trade, the Association of Danish Proprietary Pharmacists, the Council for Consumer Affairs, the Federation of Danish Industries, the Copenhagen Chamber of Commerce and the National Board of Housekeeping, respectively and one member on the joint recommendation of the Federation of Danish Farmers' Associations, the Agricultural Council, and the Danish Smallholders' Societies.

(3) The Minister may lay down rules of procedure for the board.

Advertising Board

42. (1) The Advertising Board shall make recommendations to the National Board of Health in cases related to section 26 - section 31, subsection 1.

(2) The advertising Board consists of 12 members appointed for four-year terms by the Minister of the Interior. The Minister shall appoint the chairman and the vice-chairman. The other members shall be appointed on the recommendation of, respectively, the Danish Newspapers' Association, the Trade Association of Danish Advertising Agencies, the negotiating committee referred to in section 26 of the Public Health Insurance Act, the Danish Medical Associa-

tion, the Danish Veterinary Association, the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Federation of Danish Industries, the Copenhagen Chamber of Commerce, the Joint Council of the Retail Trade, and the Council for Consumer Affairs.

(3) The Minister may lay down rules of procedure for the board.

(4) The National Board of Health shall publish an annual report on the activities of the board.

Part 8

Various provisions

43. (1) By agreement with a foreign state it may be agreed that pharmaceutical specialities, which are registered abroad be given equal status with pharmaceutical specialities registered in Denmark. Such agreement may only be concluded on condition that it is reciprocal and that the requirements of the foreign state with respect to registration and control are equal to those specified in this Act.

(2) When deciding whether the conditions for registration of a pharmaceutical speciality have been fulfilled the National Board of Health may accept evaluations made for the same purpose by a corresponding authority in another state or by an international institution.

(3) The National Board of Health may give control and inspect undertaken by the authorities of another state of foreign enterprise manufacturing medicinal products the same effect as if they had been carried out in Denmark.

Part 9

Penalties

44. (1) Unless heavier penalty is due under other legislation, penalty of fine or simple imprisonment shall be imposed on any person who

1) violates section 5, subsection 3 of section 6, subsection 1 of section 8, sections 13 and 19, subsection 2 of section 20, clauses 1 and 2 of subsection 1 of section 24, and subsection 3 of section 24.

2) neglects conditions laid down in a permit or approval pursuant to the law or regulations issued in pursuance thereof.

- 3) violates prohibitions issued pursuant to subsection 2 of section 6, section 7, subsection 2 of section 24, and clause 2 of subsection 1 of section 25.
- 4) fails to comply with an order and an obligation to give information being in pursuance of subsection 2 of section 6, section 7, subsections 2 and 3 of section 9, and subsection 2 of section 24, and subsection 4 of section 31.

(2) In regulations issued pursuant to this Act, a penalty in the form of a fine may be specified for infringement of provisions of the regulations.

(3) Where violations have been committed by a joint-stock company, cooperative or similar, the company may be held liable for the fine.

Part 10

Entry into force, amendments, and transitional provisions

45. This Act shall enter into force on 1 January, 1976, except that the information activities referred to in section 32, cf. section 37, cannot become effective until 1 January, 1977.

46. In the Pharmacies Act, cf. Promulgation Order No. 248 of 2 July, 1962, as amended last by Act No. 479 of 9 December, 1970, the following amendments shall be made:

- 1) sections 1-4 shall be abrogated;
- 2) section 30, subsection 4, shall read:

"(4) In the administration of the provisions on the rules of the tariff, and by recommendations of changes in the tariff, six consultants shall join the National Board of Health. The consultants shall be appointed by the Minister of the Interior for a six-year term at the recommendation of the negotiating committee referred to in section 26 of the Public Health Insurance Act, the Monopolies Control Authority, the Association of Danish Proprietor Pharmacists, the Copenhagen Chamber of Commerce, the Federation of Danish Industries, respectively, and, jointly, the Federation of Danish Farmers' Associations, the Agricultural Council, and the Danish Smallholders' Societies".

- 3) sections 34 and 35, and section 39, subsection 3, 3. period, shall be abrogated;
- 4) in section 67, subsection 6, 1. period, and in section 68, subsection 2, 1. period, "are included in the Pharmacies Fund" shall be abrogated;
- 5) sections 69-84 shall be abrogated.

47. In Act No. 350 of 13 June, 1973, on induced abortion etc., part 4 and section 14, subsection 6, shall be abrogated.

48. In Act No. 282 of 7 June, 1972, on prenatal hygiene and maternity care, the following shall be inserted in section 9 as subsection 3: "(3) Commercial testing of urine specimens for the identification of pregnancy may only be carried out by doctors and pharmacists and by persons to whom the National Board of Health has issued the appropriate licence. Violation of this provisions carries a penalty in the form of a fine".

49. (1) Medicinal products which are covered by section 11, subsection 1, and which, without being registered, were on the market on 1 January, 1976, shall be made the subject of application for inclusion in the register of specialities of the National Board of Health before 1 July, 1976. In special cases the National Board of Health may extend the time limit.

(2) The medicinal products referred to in subsection 1 shall be included in the register of specialities without scrutiny and without payment of the application fee, provided that on the date of entry into force of this Act they are included in the current editions of the official collections of monographs. In special cases the National Board of Health may allow the inclusion of other medicinal products without scrutiny and without payment of the application fee.

(3) Application for licence pursuant to section 8 from enterprise which 1 January, 1976, manufactured, imported, exported, stored, dispensed or packed medicinal products, shall be submitted to the National Board of Health not later than 1 July, 1976.

50. Medicinal products which on the date of entry into force of this Act are included in the register of specialities of the National Board of Health may be deleted in pursuance only of the provisions of this Act.

51. Administrative regulations issued in conformity with the legal provisions referred to in section 46 above shall remain in force until replaced by regulations issued in pursuance of this Act.

52. This Act shall not apply to The Faroe Islands.

TEXTO 2.

"Clinical Trials of Drugs: Danish guidelines on notification according to the medicines act; The National Board of Health, 1990".

Ensayos Clínicos con fármacos - Directrices Danesas para la notificación según la Ley del Medicamento, Ministerio de Sanidad, 1990.

CLINICAL TRIALS OF DRUGS

DANISH GUIDELINES ON NOTIFICATION
ACCORDING TO THE MEDICINES ACT

THE NATIONAL BOARD OF HEALTH

1990

GUIDELINES ON NOTIFICATION OF CLINICAL TRIALS OF DRUGS

LEGAL BACKGROUND

Pursuant to section 24 of the Medicines Act (lov om lægemidler), clinical trials of drugs must be notified to the National Board of Health (Sundhedsstyrelsen) (Appendix 1). Notification is to be made for all studies within the area of clinical evaluation of drugs with the aim of systematically providing or verifying information on the clinical effect and/or side effects of drugs (pharmacodynamics) and to studies on the fate of drugs in the human or animal organism (pharmacokinetics). The duty of notification, however, does not apply in the case of model experiments (toxicological, teratological, pharmacodynamic, pharmacokinetic experiments etc. in experimental animals).

The duty of notification furthermore does not apply in the case of clinical trials employing radiopharmaceuticals. Such trials must be notified to the National Institute for Radiation Hygiene (Statens institut for strålehygiejne), cf. section 3 (2) No. 2 of Order No. 485 of 18th, November, 1985 on use of open radioactive sources in hospitals, laboratories, etc.

NOTIFICATION

Notification shall be given on the prescribed form (Appendix 2). The form can be obtained from:

Sundhedsstyrelsen
5. afdeling
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Telephone: +45 42 94 36 77 between 10 a.m. and 3 p.m.
Telefax: +45 42 84 70 77

The notification shall be submitted to the above address together with the information specified in this publication (one copy).

The notification form must be signed by the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial, and by the manufacturer of the drug or his Danish agent (the manufacturers of the drugs or their Danish agents).

In special cases, however, the National Board of Health may allow omission of notification by the manufacturer of the drug or his Danish agent. Exemption from the rule of joint notification can be granted in the following two situations:

- In the case of trials of new drugs prepared in experimental laboratories, in research centres, at universities, hospitals and the like, where there is no manufacturer in the traditional (commercial) sense of the word.

- If the situation arises that a manufacturer of a commercially available drug by refusing the joint notification tries to obstruct the execution of a well-motivated trial the aim of which is to compare a known treatment with a new drug.

Before the National Board of Health will grant an exemption, the manufacturer/the Danish agent will be given the opportunity to express his views.

For trials involving more than one centre (multi-centre trials), one complete notification shall be submitted. Notification on a special form (Appendix 3) shall be submitted from the other centres participating in the trial.

The notification shall contain:

- Notification form (Appendix 2)
- Trial protocol
- Documentation
- Cataloguing forms for description of the ingredients. Forms can be obtained from the National Board of Health.

Trial protocol

The introduction should give a brief description of the project. The protocol shall further contain the following information:

- 1 Detailed statement of the aim of the trial and the reasons for its execution.
- 2 Methodology (trial design, including blind technique, randomisation procedure, control groups, statistics).
- 3 Description of the patient material (sex, age, criteria for inclusion and exclusion).
- 4 Number of patients expected to participate in the trial and a justification thereof (for example based on statistical considerations).
- 5 Dosage, dose interval, route of administration, and treatment period.
- 6 Recording of effect variables, including description and evaluation of methods of measurement, and times for measurements.
If procedures (e.g. invasive procedures) are to be used that would not be used in patients not participating in the trial, the protocol must give an evaluation of the risk involved for the patient.
- 7 Other concomitant medication.
- 8 Recording of adverse reactions. Description of procedure for reporting of adverse reactions (cf. section Special Remarks).
- 9 Control provisions (laboratory tests, ECG, etc., with statement of when to be performed).
- 10 Ethical considerations related to the trial.
- 11 List of participating investigators.

Documentation

Documentation shall be submitted concerning the chemical, pharmaceutical, animal pharmacological, toxicological and human pharmacological properties of the drug as well as data on previous clinical experiences with the drug.

Documentation must be submitted in a summarized form, preferably as an Investigator's Brochure. This should start with a summary of contents. If necessary, the National Board of Health can ask for full reports or other supplementary information.

For veterinary preparations, results from pharmacokinetic studies must be submitted for establishment of withdrawal times.

For preparations already listed in the Register of Specialities of the National Board of Health, and for preparations for which documentation has been submitted in connection with a previous notification, reference to the previously submitted material generally will be sufficient.

Cataloguing form

Data must be submitted on the qualitative and quantitative composition of drugs for which the dosage forms and/or strengths are not listed in the National Board of Health Register of Specialities. This also applies to placebo preparations. If such data have been submitted to the National Board of Health in connection with a previous notification, it is sufficient to refer to the National Board of Health journal number. Registered pharmaceutical specialities the form, look or composition of which for technical or other reasons is changed, shall be considered as non-registered drugs.

LABELLING

Drugs supplied for clinical trials should be labelled as stated in Appendix 4.

SUPPLY/SALE

Under section 25 (1) of the Medicines Act, drugs for clinical trials may be supplied/sold without permission from the National Board of Health. However, supply of euphoriant substances for clinical trials is only allowed, provided permission by the National Board of Health has been granted, cf. section 4 (5) of Order No. 559 of 9th November, 1984 on Euphoriant Substances as subsequently amended.

PATIENT INFORMATION

The basic principle is for the National Board of Health to require that patients (and volunteers) participating in clinical trials give their consent following written and oral information ("informed consent").

The information usually must contain statements as to:

- A The fact that the patients participate in a trial.
- B The essential details of the trial, among these whether non-registered drugs or placebo are to be included in the trial.
- C Risks and discomfort involved. Mention must be made of side effects of the drugs used as well as of risks and discomfort by the procedures to be used during the trial.
- D The fact that participation is voluntary and that the patients at any time can withdraw their consent to participation without this influencing the doctor-patient relationship.

The written patient information is not to be submitted with the notification.

If the general requirements mentioned above will not be complied with absolutely, the reasons therefore must be specified and justified.

SPECIAL REMARKS

Acceptance of initiation of the trial

The trial must not be initiated until the National Board of Health has issued a receipt for the notification.

It should be noted that this is not tantamount to an approval, with possible liability consequences for the National Board of Health. The basic principle is that the physician, dentist or veterinary surgeon conducting the trial, and the manufacturer of the drug or his Danish agent are responsible for the trial.

Alterations

Any alteration in the trial plan during the trial or a possible discontinuation before the scheduled time must be reported to the National Board of Health and the reason therefor stated.

If a trial is temporarily discontinued for reasons other than purely practical ones, the trial must not be re-started until acceptance is received from the National Board of Health.

Adverse reactions

Any occurrence of serious adverse reactions must immediately be reported to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act. This also applies to serious adverse reactions observed in other countries to drugs that are being investigated in Denmark.

As it may be difficult to evaluate whether an event is related to drug administration or not, reporting is wanted on all serious events observed during a trial. This means all events that may threaten the life or health of the patient/volunteer, lead to acute treatment or result in or prolong hospitalization. Serious events caused by the investigation procedures must be reported too.

Reporting

On completion of the trial, the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must submit a report of the results to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act. The report should be submitted with a short summary specifying number of patients treated, doses employed, treatment period, and results achieved as well as any adverse reactions observed.

GUIDELINES

The Rules Governing Medicinal Product in the European Community Vol. III: Guidelines on the quality, safety and efficacy of medicinal products for human use. Schultz Boghandel, Copenhagen, Denmark.

Note for guidance: Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (III/3976/38-EN) as approved by CPMP, July 1990.

Additional literature

Clinical Trials of Drugs, Nordic Guidelines. NLN Publication No 11, 1983.

Good Clinical Practice, Nordic Guidelines. NLN Publication No 28, 1989.

Can be obtained at Nordic Council on Medicines/Nordiska läkemedelsnämnden, Box 607, S-751 25, Uppsala, Sweden.

Extract of Act No. 157 of 11th April, 1984, on the
Amendment of the Medicines Act

"Part V

Clinical trial. Sale or supply of drugs for special purposes.

24.—(1) Clinical trials of drugs must not be initiated until notified to the National Board of Health and until the National Board of Health has issued a receipt for the notification. The notification shall be made both by the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial and by the manufacturer of the drug or his Danish agent. In special cases the National Board of Health may allow omission of notification by the manufacturer of the drug or his Danish agent.

(2) The National Board of Health may stipulate conditions for the trial and may at any time request its discontinuation or modification.

(3) The physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must without delay report to the National Board of Health in the event of serious adverse reactions and on completion of the trial must submit the results to the National Board of Health.

25.—(1) Drugs can be sold or supplied for clinical trials notified according to section 24. The National Board of Health can prevent that trials of drugs not included in the National Board of Health Register of Specialities take place before at a specified time."

"25.—(4) The National Board of Health may establish regulations for sale or supply according to subsections (1)-(3) and may specify conditions for permission according to subsections (2) and (3)."

Notification of clinical trial
to the National Board of Health
(Sundhedsstyrelsen)

Cf Act No. 327 of 26th June, 1975 on
Medicines as amended by Act No. 157
of 11th April, 1984 (Lov nr. 327 af
26. juni 1975 om lægemidler som ændret
ved lov nr. 157 af 11. april 1984).

To be sent to:

Sundhedsstyrelsen, 5. afd.
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj
Denmark

Tel. +45 42 94 36 77
between 10 a.m. and 3 p.m.
Telefax +45 42 84 70 77

Information concerning:

Drug 1

Drug 2
(in addition to a
placebo prepara-
tion, if any)

Brand name of drug and
code designation, if any:

Dosage form and strength:

Generic name and brutto
formula for active com-
ponents:

(Complete and exact qualitative
and quantitative composition of
the preparation to be declared
on separate cataloguing form)

Registration status in
Denmark:

1. Registered/registration ap-
plied for in this dosage
form and strength ?
2. Registered/registration ap-
plied for in other dosage
forms or strengths ?
3. Not registered/registration
not applied for.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐ D.Sp. No./
application
No.

☐

Aim of the trial:

Place for the trial:

Trial period:

Scheduled start: / 19 , scheduled completion: / 19

Will placebo be included in the trial ? ☐ yes ☐ no

Will the general requirements of the National Board of Health concerning "informed consent" be complied with absolutely ? ☐ yes ☐ no^{*}
(written patient information not to be submitted)

^{*} if no, the reasons therefore must be specified and justified.

The trial has been/will be submitted to a Scientific/Ethical Committee in Denmark for approval: ☐ yes ☐ no

Date	Date	Date
Signature of manufacturer or his Danish agent	Signature of manufacturer or his Danish agent	Signature of the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial
.....
(State name, address, and telephone below)	(State name, address, and telephone below)	Name
		Telephone ()
		Extension

(For National Board of Health use only)

The National Board of Health hereby acknowledges receipt of notification overleaf.

.....

When the above receipt has been issued by the National Board of Health, the clinical trial can be initiated, cf. section 24 (1) of the Medicines Act (Lægemiddeloven § 24, stk. 1).

The participating physician, dentist or veterinary surgeon as well as the manufacturer of the drug will be held responsible for the execution of the trial.

On completion of the trial the physician, dentist or veterinary surgeon in charge of the trial must submit a report of the results to the National Board of Health. The report should be submitted together with a short summary specifying number of patients treated, doses employed, treatment period, and results achieved as well as any adverse reactions observed.

Any alteration in the trial plan during the trial or a possible discontinuation before the scheduled time must be reported to the National Board of Health and the reason therefore stated.

Any occurrence of serious adverse reactions must immediately be reported to the National Board of Health, cf. section 24 (3) of the Medicines Act (Lægemiddeloven § 24, stk. 3).

A form for reporting adverse reactions is enclosed.

FORM FOR CO-NOTIFICATION
OF CLINICAL MULTI-CENTRE
TRIALS, where complete
notification according to
the National Board of Health
guidelines has been submit-
ted by the trial co-ordinator.

National Board of Health
Journal No. 2740 - - 19
(if known)

Names and code designations of the preparations in- cluded in the trial:
Title of trial protocol:
Name of the trial co-ordinator:

I the undersigned hereby notify my participation in the
above-mentioned clinical trial.

I accept that the National Board of Health takes contact with
the trial co-ordinator in all matters concerning the trial.
The receipt for notification from the National Board of Health,
conditions, time-limits, and other orders as well as additional
information will be given to the co-ordinator only.

.....
(signature)

.....
(place for the trial)

.....
(name)

.....
(date)

Labelling of drugs for clinical trials

1. Labelling should be in the Danish language.
2. The drug containers must by the manufacturer be clearly labelled "Til klinisk afprøvning" (for clinical trial).
3. The package label must furthermore by the manufacturer be clearly provided with:
 - a. Code designation:
Instead of code designation, medicinal products for use in open clinical trials may be marked with the name of the preparation or drug. In such cases the strength must also be stated.
 - b. Dosage form.
 - c. Information on pack size:
The quantity (nominal quantity) in the container must be stated, e.g. g, ml or for predosed drugs, their number.
 - d. Dosage.
 - e. Batch number:
Batch number or any other designation allowing an unambiguous identification of the contents of the individual container.
 - f. Corporate name of the manufacturer or his Danish agent.
 - g. Name of the physician, dentist or veterinary surgeon in charge.
 - h. Expiry date:
The expiry date must be given as "Anvendes inden ..." or "Anv. før ..." (use before ...). In the case of preparations with limited using time, i.e. preparations with reduced stability following reconstitution or opening of the container, the expiry date must be followed by "dog senest ... timer/dage/måneder efter udlevering/ibrugtagning" (but not later than ... hours/days/months after delivery from the pharmacy/opening of the container).
 - i. Storage instructions:
Whenever considered necessary.
 - j. Warnings:
In a conspicuous way, medicinal products must be marked: "Opbevarer utilgængeligt for børn" (keep out of reach for children). This does not apply, however, to preparations for use in hospitals only.

k. Directions for use:

The following directions for use must be stated in a conspicuous way:

Drugs where sedimentation or separation of components may occur should be labelled: "Omrystes" (shake well).

Lozenges should be labelled: "Bør ikke tygges" (allow to dissolve in the mouth).

Predosed drugs to be swallowed whole should be labelled: "Synkes hele" (should be swallowed whole).

Preparations for rectal use should be labelled: "Til indføring i endetarmen" (to be inserted in the rectum).

Vaginal preparations should be labelled: "Til indføring i skeden" (to be inserted in the vagina).

Injection preparations must be marked with route of administration; international abbreviations such as IV (intravenous), IM (intramuscular), and SC (subcutaneous), may be used.

l. Special use:

Drugs for veterinary use only must be marked: "Lægemiddel til dyr" (drug for use in animals).

m. Miscellaneous:

Small drug containers, e.g. ampoules, where a complete labelling is not possible, must at least be marked with the name/code designation of the preparation and the contained quantity.

Packaging materials for single-packed, predosed drugs, e.g. tablets, vaginal preparations or preparations for rectal use, must be marked in such a way that each single unit has an identification mark when torn off.

The volume of finished fluid must be stated on the packaging materials for injection and infusion substances.

4. Additional necessary information (e.g. technical directions) may be written on the drug containers or stated in the instruction handed over to the patients/participants in a trial.

A Anmeldelse til sundhedsstyrelsen af klinisk afprøvning

Jfr. lov nr. 327 af 26. juni 1975 om lægemidler som ændret ved lov nr. 157 af 11. april 1984.

Indsendes til:

Sundhedsstyrelsen, 5. afd.
Frederikssundsvej 378
2700 Bronshøj
Tlf. 42 94 36 77 mellem kl. 10 og 15
Telefax 42 84 70 77

Sundhedsstyrelsens journal

nr. 2740- -19

	Oplysninger vedrørende:	
	Præparat 1	Præparat 2 (ud over eventuelt placebopræparat)
Præparatets navn og eventuelle kodebetegnelse i afprøvningen:		
Lægemiddelform og styrke:		
Fællesnavn og bruttoformel for virksomme indholdsstoffer: (Præparatets fuldstændige og nøjagtige kvalitative og kvantitative sammensætning anføres på særskilt katalogiseringsskema).		
Registreringssituationen i Danmark: Er præparatet: 1. Registreret/søgt registreret i denne lægemiddelform og styrke? 2. Registreret/søgt registreret i andre lægemiddelformer eller styrker? 3. Ikke registreret og ikke ansøgt.	<input type="checkbox"/> D. sp. nr./ansøgningsnr. <input type="checkbox"/> D. sp. nr./ansøgningsnr. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> D. sp. nr./ansøgningsnr. <input type="checkbox"/> D. sp. nr./ansøgningsnr. <input type="checkbox"/>

Formålet med afprøvningen:

Afprøvningssted:

Afprøvningsperiode:

Forventet start: / 19 , forventet afslutning: / 19

Indgår der blindpræparater (placebo) i afprøvningen? ja nej

Vil sundhedsstyrelsens principielle krav vedr. "informeret samtykke" ubetinget blive overholdt? ja nej*

(den skriftlige patientinformation skal ikke vedlægges)

* hvis nej, skal nærmere beskrivelse og begrundelse vedlægges.

Afprøvningen er/vil blive forelagt videnskabsetisk komité: ja nej

Dato	Dato	Dato
Fremstillers eller dennes repræsentants underskrift	Fremstillers eller dennes repræsentants underskrift	Den ansvarlige læge, tandlæge eller dyrlæges underskrift
(Navn, adresse og tlf.nr. anføres nedenfor)	(Navn, adresse og tlf.nr. anføres nedenfor)	Navn
		Tlf.nr. ()
		Evt. lokal nr.

(Forbeholdt sundhedsstyrelsen)

Sundhedsstyrelsen kvitterer herved for modtagelsen af omstående anmeldelse.

Er ovennævnte kvittering fra sundhedsstyrelsen foreliggende, kan den kliniske afprøvning påbegyndes, jfr. lægemiddellovens § 24, stk. 1.

afprøvningen foregår på den medvirkende læges, tandlæges eller dyrlæges samt på lægemiddelfremstillerens ansvar.

Etter afprøvnings afslutning skal der af den ansvarlige læge, tandlæge eller dyrlæge indsendes rapport til sundhedsstyrelsen over undersøgelsens resultater. Rapporten ønskes ledsaget af et kortfattet resumé indeholdende oplysninger om antal behandlede patienter, anvendte doser, doseringsvarighed og opnåede resultater samt observerede bivirkninger.

Skulle der foretages ændringer i undersøgelsesplanen under afprøvningen, eller denne eventuelt standses før planlagt tid, skal dette meddeles årsagen hertil meddeles sundhedsstyrelsen.

Skulle der optræder alvorlige bivirkninger, skal sundhedsstyrelsen omgående underrettes herom, jfr. lægemiddellovens § 24, stk. 3.

Der vedlægges et skema til bivirkningsindberetning.

TEXTO 1.

"Loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 -J.O. du 22 décembre 1988- modifiée par la loi No. 90-86 du 23 janvier 1990 - J.O. du 25 janvier 1990-, et par la loi No. 90-549 du 2 juillet 1990 -J. O. du 5 juillet 1990-, et par la loi No. 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales -J.O. du 20 janvier 1991-: Protection des personnes qui se prêtent a des recherches biomédicales".

Ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 (Boletín Oficial del 22 de diciembre) modificado por la ley No. 90-86 del 23 de enero de 1990 (Boletín Oficial del 25 de enero), por la ley No. 90-549 del 2 de julio de 1990 (Boletín Oficial de 5 de julio de 1990) y por la Ley No. 91-73 del 18 de enero de 1991 con disposiciones relativas a la salud pública y a los seguros sociales (Boletín Oficial del 20 de enero de 1991) sobre Protección de las personas que son sujeto de investigación biomédica.

MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ, DE LA SANTÉ
ET DE LA PROTECTION SOCIALE

**PROTECTION DES PERSONNES
QUI SE PRÊTENT
A DES RECHERCHES BIOMÉDICALES**

TOME I
Dispositions législatives

Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 (J.O. du 22 décembre 1988)
modifiée par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990 (J.O. du 25 janvier 1990)

Bulletin Officiel
N° 90 - 4 bis

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

LIVRE II bis

PROTECTION DES PERSONNES QUI SE PRÉTENT À DES RECHERCHES BIOMÉDICALES

Article L. 209-1

Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont autorisés dans les conditions prévues au présent livre et sont désignés ci-après par les termes « recherche biomédicale ».

Les recherches biomédicales dont on attend un bénéfice direct pour la personne qui s'y prête sont dénommées recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct. Toutes les autres recherches, qu'elles portent sur des personnes malades ou non, sont dénommées sans bénéfice individuel direct.

La personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain est dénommée ci-après le promoteur. La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sont dénommées ci-après les investigateurs.

Lorsque plusieurs personnes prennent l'initiative d'une même recherche, elles peuvent désigner une personne physique ou morale qui aura la qualité de promoteur et assumera les obligations correspondantes en application du présent livre.

Lorsque le promoteur d'une recherche confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur.

TITRE I^{er}

DISPOSITIONS GÉNÉRALES

Article L. 209-2

Aucune recherche biomédicale ne peut être effectuée sur l'être humain :

- si elle ne se fonde pas sur le dernier état des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;
- si le risque prévisible encouru par les personnes qui se prêtent à la recherche est hors de proportion avec le bénéfice escompté pour ces personnes ou l'intérêt de cette recherche ;
- si elle ne vise pas à étendre la connaissance scientifique de l'être humain et les moyens susceptibles d'améliorer sa condition.

Article L. 209-3

Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que :

- sous la direction et sous la surveillance d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée ;
- dans des conditions matérielles et techniques adaptées à l'essai et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à ces recherches.

Article L. 209-4

Les recherches sans bénéfice individuel direct sur les femmes enceintes ou qui allaitent ne sont admises que si elles ne présentent aucun risque prévisible pour la santé de la femme ou de l'enfant et si elles sont utiles à la connaissance des phénomènes liés à la grossesse ou à l'allaitement.

Article L. 209-5

Les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative ne peuvent être sollicitées pour se prêter à des recherches biomédicales que s'il en est attendu un bénéfice direct et majeur pour leur santé.

Article L. 209-6

Les mineurs, les majeurs sous tutelle, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social et les malades en situation d'urgence ne peuvent être sollicités pour une recherche biomédicale que si l'on peut en attendre un bénéfice direct pour leur santé.

Toutefois, les recherches sans bénéfice individuel direct sont admises si les trois conditions suivantes sont remplies :

- ne présenter aucun risque sérieux prévisible pour leur santé ;
- être utiles à des personnes présentant les mêmes caractéristiques d'âge, de maladie ou de handicap ;
- ne pouvoir être réalisées autrement.

Article L. 209-7

Pour les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, le promoteur assume, même sans faute, l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour les recherches biomédicales avec bénéfice individuel direct, le promoteur assume l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Pour toute recherche biomédicale, le promoteur souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile telle qu'elle résulte du présent article et celle de tout intervenant, indépendamment de la nature des liens existant entre les intervenants et le promoteur. Les dispositions du présent article sont d'ordre public.

Article L. 209-8

La recherche biomédicale ne donne lieu à aucune contrepartie financière directe ou indirecte pour les personnes qui s'y prêtent, hormis le remboursement des frais exposés et sous réserve des dispositions particulières prévues par l'article L. 209-13 du présent code relatif aux recherches sans bénéfice individuel direct.

TITRE II

DU CONSENTEMENT

Article L. 209-9

Préalablement à la réalisation d'une recherche biomédicale sur une personne, le consentement libre, éclairé et exprès de celle-ci doit être recueilli après que l'investigateur, ou un médecin qui le représente, lui a fait connaître :

- l'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;
- les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme ;
- l'avis du comité mentionné à l'article L. 209-12 du présent code.

Il informe la personne dont le consentement est sollicité de son droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

A titre exceptionnel, lorsque dans l'intérêt d'une personne malade le diagnostic de sa maladie n'a pu lui être révélé, l'investigateur peut, dans le respect de sa confiance, réserver certaines informations liées à ce diagnostic. Dans ce cas, le protocole de la recherche doit mentionner cette éventualité.

Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

Le consentement est donné par écrit ou, en cas d'impossibilité, attesté par un tiers. Ce dernier doit être totalement indépendant de l'investigateur et du promoteur.

Toutefois, en cas de recherches biomédicales à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, le protocole présenté à l'avis du comité instauré par l'article L. 209-11 du présent code peut prévoir que le consentement de cette personne ne sera pas recherché et que seul sera sollicité celui de ses proches s'ils sont présents, dans les conditions prévues ci-dessus.

L'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche.

Article L. 209-10

Lorsqu'une recherche biomédicale est effectuée sur des mineurs ou des majeurs sous tutelle :

- le consentement doit être donné, selon les règles prévues à l'article L. 209-9 du présent code, par les titulaires de l'exercice de l'autorité parentale pour les mineurs non émancipés. Pour les mineurs ou les majeurs sous tutelle, le consentement est donné par le tuteur pour les recherches avec bénéfice individuel direct ne présentant pas un risque prévisible sérieux et, dans les autres cas, par le tuteur autorisé par le conseil de famille ou le juge des tutelles ;
- le consentement du mineur ou du majeur sous tutelle doit également être recherché lorsqu'il est apte à exprimer sa volonté. Il ne peut être passé outre à son refus ou à la révocation de son consentement.

TITRE III

DISPOSITIONS ADMINISTRATIVES

Article L. 209-11

Dans chaque région, le ministre chargé de la santé agréé un ou, selon les besoins, plusieurs comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

Le ministre fixe par arrêté le nombre de comités dans chaque région.

Les comités sont compétents au sein de la région où ils ont leur siège. Ils exercent leur mission en toute indépendance. Ils doivent être dotés de la personnalité juridique.

Les comités sont composés de manière à assurer une diversité des compétences dans le domaine biomédical et à l'égard des questions éthiques, sociales, psychologiques et juridiques.

Leurs membres sont nommés par le représentant de l'Etat dans la région, par tirage au sort parmi des personnes présentées par des autorités ou organisations habilitées à le faire.

Les membres des comités, les personnes appelées à collaborer à leurs travaux et les agents de l'Etat qui en sont dépositaires sont tenus, dans les conditions et sous les peines prévues à l'article 378 du code pénal, de garder secrètes les informations dont ils peuvent avoir connaissance à raison de leurs fonctions et qui sont relatives à la nature des recherches, aux personnes qui les organisent ou qui s'y prêtent ou aux produits, objets ou méthodes expérimentés.

Ne peuvent valablement participer à une délibération les personnes qui ne sont pas indépendantes du promoteur et de l'investigateur de la recherche examinée.

Les frais de fonctionnement des comités sont financés par le produit d'un droit fixe versé par les promoteurs pour chacun des projets de recherches biomédicales faisant l'objet d'une demande d'avis. Le montant de ce droit est arrêté par le ministre chargé de la santé.

Le ministre chargé de la santé peut retirer l'agrément d'un comité si les conditions d'indépendance, de composition ou de fonctionnement nécessaires pour assurer sa mission dans les meilleures conditions ne sont plus satisfaites.

Article L. 209-12

Avant de réaliser une recherche sur l'être humain, tout investigateur est tenu d'en soumettre le projet à l'avis d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale ayant son siège dans la région où il exerce son activité.

Dans le cas d'une recherche confiée à plusieurs investigateurs, l'avis prévu à l'alinéa précédent est demandé par l'investigateur coordonnateur, qui soumet le projet à un comité siégeant dans la région où il exerce son activité.

Le comité rend son avis sur les conditions de validité de la recherche, notamment la protection des participants, leur information et les modalités de recueil de leur consentement, les indemnités éventuellement dues, la pertinence générale du projet et l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ainsi que la qualification du ou des investigateurs. Il communique au ministre chargé de la santé tout avis défavorable donné à un projet de recherche.

Avant sa mise en œuvre, le promoteur transmet au ministre chargé de la santé une lettre d'intention décrivant les données essentielles de la recherche, accompagnée de l'avis du comité consulté. Cet avis ne le dégage pas de sa responsabilité. Les projets ayant fait l'objet d'un avis défavorable ne peuvent être mis en œuvre avant un délai de deux mois à compter de leur réception par le ministre.

Lorsque la recherche doit se dérouler dans un ou plusieurs établissements publics ou privés, le promoteur en informe le ou les directeurs de ces établissements avant que cette recherche ne soit mise en œuvre.

Le promoteur informe, dès qu'il en a connaissance, le ministre chargé de la santé de tout effet ayant pu contribuer à la survenue d'un décès, provoquer une hospitalisation ou entraîner des séquelles organiques ou fonctionnelles durables, et susceptible d'être dû à la recherche. Il l'informe également de tout arrêt prématuré de la recherche en indiquant le motif de cet arrêt.

Le ministre peut, à tout moment, en cas de risque pour la santé publique ou de non-respect des dispositions du présent livre, suspendre ou interdire une recherche biomédicale.

Article L. 209-13

Les médecins inspecteurs de la santé et les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour veiller au respect des dispositions du présent livre et des textes réglementaires pris pour son application.

TITRE IV

DISPOSITIONS PARTICULIÈRES AUX RECHERCHES SANS BÉNÉFICE INDIVIDUEL DIRECT

Article L. 209-14

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne doivent comporter aucun risque prévisible sérieux pour la santé des personnes qui s'y prêtent.

Elles doivent être précédées d'un examen médical des personnes concernées. Les résultats de cet examen leur sont communiqués par l'intermédiaire du médecin de leur choix.

Article L. 209-15

Dans le cas d'une recherche sans bénéfice individuel direct à l'égard des personnes qui s'y prêtent, le promoteur verse à ces personnes une indemnité en compensation des contraintes subies. Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année est limité à un maximum fixé par le ministre chargé de la santé.

Les recherches effectuées sur des mineurs, des majeurs sous tutelle ou des personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social ne peuvent en aucun cas donner lieu à une telle indemnité.

Article L. 209-16

Toute recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct sur une personne qui n'est pas affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime est interdite.

L'organisme de sécurité sociale dispose contre le promoteur d'une action en paiement des prestations versées ou fournies.

Article L. 209-17

Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct.

Pour chaque recherche sans bénéfice individuel direct, le protocole soumis à l'avis consultatif du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale détermine une période d'exclusion au cours de laquelle la personne qui s'y prête ne peut participer à une autre recherche sans bénéfice individuel direct. La durée de cette période varie en fonction de la nature de la recherche.

En vue de l'application des dispositions ci-dessus, le ministre chargé de la santé établit et gère un fichier national.

Article L. 209-18

Les recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ne peuvent être réalisées que dans un lieu équipé des moyens matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, autorisé, à ce titre, par le ministre chargé de la santé.

TITRE V SANCTIONS PÉNALES

Article L. 209-19

Est puni d'une peine d'emprisonnement de six mois à trois ans et d'une amende de 12 000 F à 200 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer sur l'être humain une recherche biomédicale sans avoir recueilli le consentement prévu par les articles L. 209-9 et L. 209-10 du présent code, ou alors qu'il aura été retiré.

Est punie des peines prévues à l'alinéa précédent toute personne qui aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale en infraction aux dispositions des articles L. 209-4 à L. 209-6 et du dernier alinéa de l'article L. 209-9.

Article L. 209-20

Est puni d'un emprisonnement de deux mois à un an et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement :

- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale sans avoir obtenu l'avis préalable prévu par l'article L. 209-12 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer une recherche biomédicale dans des conditions contraires aux dispositions des deux premiers alinéas de l'article L. 209-17 du présent code ;
- quiconque aura pratiqué ou fait pratiquer, continué de pratiquer ou de faire pratiquer une recherche biomédicale dont la réalisation a été interdite ou suspendue par le ministre chargé de la santé.

L'investigateur qui réalise une telle recherche en infraction aux dispositions de l'article L. 209-18 est puni des mêmes peines.

Article L. 209-21

Le promoteur dont la responsabilité civile n'est pas garantie par l'assurance prévue à l'article L. 209-7 du présent code est puni d'un emprisonnement de un à six mois et d'une amende de 6 000 F à 100 000 F ou de l'une de ces deux peines seulement.

Le promoteur qui réalise ou fait réaliser une recherche biomédicale sans avoir transmis au ministre chargé de la santé la lettre d'intention prévue à l'article L. 209-12 est puni des mêmes peines.

TITRE VI DISPOSITIONS DIVERSES

Article L. 209-22

Par dérogation à l'article 13 de la loi des 16 et 24 août 1790 sur l'organisation judiciaire, le tribunal de grande instance est seul compétent pour statuer sur toute action en indemnisation des dommages résultant d'une recherche biomédicale ; cette action se prescrit dans les conditions prévues à l'article 2270-1 du code civil.

Article L. 209-23

Les dispositions du présent livre sont applicables dans les collectivités territoriales de Saint-Pierre-et-Miquelon et de Mayotte.

•
•

LIVRE V
PHARMACIE

Article L. 564

Dans tous les établissements qu'ils sont chargés d'inspecter, les pharmaciens inspecteurs de la santé ont qualité pour rechercher et constater les infractions aux dispositions du présent livre, aux dispositions du livre II bis, en application de l'article L. 209-13 dudit livre, aux lois sur la répression des fraudes et plus généralement à toutes les lois qui concernent l'exercice de la pharmacie et aux textes réglementaires pris pour leur application (...)

Article L. 577 ter

Dans les établissements sanitaires ou sociaux, publics ou privés qui sont titulaires d'une licence d'exercice de pharmacie, en application de l'article L. 577 du présent code, le pharmacien assurant la gérance de cette pharmacie doit être préalablement informé par le promoteur des essais ou expérimentations envisagés sur des produits, substances ou médicaments.

Ces produits, substances ou médicaments sont détenus et dispensés par le ou les pharmaciens de l'établissement.

Article L. 605

Des décrets en Conseil d'Etat précisent les conditions d'application des articles L. 601 à L. 604 ci-dessus, et notamment :

(...)

6° Les règles applicables à l'expérimentation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ainsi qu'aux essais organisés après la délivrance de cette autorisation : (...)

CODE GÉNÉRAL DES IMPÔTS

Article 81

Sont affranchis de l'impôt :

(...)

14° *ter* L'indemnité prévue par l'article L. 209-15 du code de la santé publique ; (...)

Law n° 88-1138 of 20 December 1988 ("Journal Officiel" dated 22 December 1988) as amended by Law n° 90-86 of 23 January 1990 ("Journal Officiel" dated 25 January 1990) and Law n° 90-549 of 2 July ("Journal Officiel" dated 5 July 1990").

(EXCERPT)

Art. 6 : Government Orders issued after consultation with the "Conseil d'Etat" shall set the details for application of this Law, notably:

1°) The composition and conditions for the approval, financing, functioning and appointment of the members of Consultative Committees for the Protection of Persons in Biomedical Research, as well as the nature of the information which shall be given by the investigator and upon which their opinion shall be requested;

2°) The conditions for the constitution, management and consultation of the national register specified in Article L.209-17 of the Code of Public Health;

3°) The conditions for the authorization specified in Article L.209-18 of the same Code;

4°) The nature of the information which shall be given by the sponsor to the Minister of Health, in the letter of intent specified in Article L.209-12 of the Code of Public Health.

5°) The minimum level of cover to be guaranteed by the insurance specified for in Paragraph 3 of Article L.209-7 of the Code of Public Health.

Articles L.209-11, L.209-12, L.209-17, L.209-18 and L.209-20 (first to third and last paragraphs) of the Code of Public Health shall come into effect on the dates set by subordinate legislation issued for their application and, at the latest, on December 31st, 1990.

ARTICLE 6 DE LA LOI N° 88-1138 DU 20 DECEMBRE 1988

(J.O. du 22 décembre 1988)

MODIFIEE PAR LA LOI N° 90-86 DU 23 JANVIER 1990

(J.O. du 25 janvier 1990)

Article 6

Des décrets en Conseil d'Etat fixent les modalités d'application de la présente loi et notamment :

1° La composition et les conditions d'agrément, de financement, de fonctionnement et de nomination des membres des comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale ainsi que la nature des informations qui doivent leur être communiquées par l'investigateur et sur lesquelles ils sont appelés à émettre leur avis ;

2° Les conditions de la constitution, de la gestion et de la consultation du fichier national prévu à l'article L. 209-17 du code de la santé publique ;

3° Les conditions de l'autorisation prévue à l'article L. 209-18 du même code ;

4° La nature des informations qui doivent être communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé, dans la lettre d'intention mentionnée à l'article L. 209-12 du code de la santé publique ;

5° Les minima de garanties pour l'assurance prévue au troisième alinéa de l'article L. 209-7 du code de la santé publique.

Les articles L. 209-11, L. 209-12, L. 209-17, L. 209-18 et L. 209-20 (premier à troisième et dernier alinéas) du code de la santé publique entreront en vigueur aux dates fixées par les textes pris pour leur application et au plus tard le 31 décembre 1990.

Art. 12. - Après le premier alinéa de l'article L. 322-7 du code du travail, il est inséré un alinéa ainsi rédigé :
« Ces accords peuvent étendre le bénéfice de ces actions aux salariés dont l'entreprise envisage le reclassement externe, à la condition que ce reclassement soit expressément accepté par le salarié et intervienne sous contrat à durée indéterminée ou dans les conditions prévues pour l'emploi des salariés du secteur public ou des collectivités territoriales. »

La présente loi sera exécutée comme loi de l'Etat.

Fait à Paris, le 18 janvier 1991.

FRANÇOIS MITTERRAND

Par le Président de la République :

Le Premier ministre,
MICHEL Rocard

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,
PIERRE BÉREGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
HENRI NALLET

Le ministre du travail, de l'emploi
et de la formation professionnelle,
JEAN-PIERRE SOISSON

Le ministre délégué au budget,
MICHEL CHARASSE

(1) Travaux préparatoires, loi n° 91-72

Assemblée nationale :

Proposition de loi n° 1067

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1324

Discussion et adoption le 16 mai 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée par l'Assemblée nationale, n° 303 (1989-1990) :

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 481 (1989-1990) :

Discussion et adoption le 3 octobre 1990.

Assemblée nationale :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par le Sénat, n° 1603 :

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1622 :

Discussion et adoption le 8 octobre 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par l'Assemblée nationale en deuxième lecture, n° 20 (1990-1991) :

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 41 (1990-1991) :

Discussion et adoption le 31 octobre 1990.

Assemblée nationale :

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission mixte paritaire, n° 1700 :

Sénat :

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission mixte paritaire, n° 80 (1990-1991) :

Assemblée nationale :

Proposition de loi, modifiée par le Sénat en deuxième lecture, n° 1699 :

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1704 :

Discussion et adoption le 28 novembre 1990.

Sénat :

Proposition de loi, adoptée avec modifications par l'Assemblée nationale en nouvelle lecture, n° 112 (1990-1991) :

Rapport de M. Louis Souvet, au nom de la commission des affaires sociales, n° 138 (1990-1991) :

Discussion et rejet le 12 décembre 1990.

Assemblée nationale :

Proposition de loi, rejetée par le Sénat en nouvelle lecture, n° 1826 :

Rapport de M. Thierry Mandon, au nom de la commission des affaires culturelles, n° 1835 :

Discussion et adoption le 18 décembre 1990.

Conseil constitutionnel :

Décision n° 90-284 DC du 16 janvier 1991 publiée au Journal officiel du 18 janvier 1991.

LOI n° 91-73 du 18 janvier 1991 portant dispositions relatives à la santé publique et aux assurances sociales (1)

NOR 5P5X9000173L

L'Assemblée nationale et le Sénat ont délibéré.

L'Assemblée nationale a adopté.

Vu la décision du Conseil constitutionnel n° 90-287 DC en date du 16 janvier 1991 :

Le Président de la République promulgue la loi dont la teneur suit :

✕

TITRE I^{er}

DISPOSITIONS RELATIVES À LA SANTÉ PUBLIQUE

CHAPITRE I^{er}

Dispositions relatives à l'amélioration de la protection de la santé publique

Art. 1^{er}. - L'article L. 10 du code de la santé publique est ainsi rédigé :

« Art. L. 10. - Toute personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

« En outre, les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale doivent être immunisées contre la fièvre typhoïde.

« Un arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé du travail, pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, détermine les catégories d'établissements et organismes concernés.

« Tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres professions de santé dont la liste est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé, qui est soumis à l'obligation d'effectuer une part de ses études dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, doit être immunisé contre les maladies visées à l'alinéa premier du présent article.

« Les établissements ou organismes employeurs ou, pour les élèves et étudiants, les établissements ayant reçu leur inscription, prennent à leur charge les dépenses entraînées par ces vaccinations.

« Les conditions de l'immunisation prévue au présent article sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et compte tenu, en particulier, des contre-indications médicales. »

Art. 2. - L'article L. 209-3 du code de la santé publique est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« Les recherches biomédicales concernant le domaine de l'odontologie ne peuvent être effectuées que sous la direction et la surveillance d'un chirurgien-dentiste et d'un médecin justifiant d'une expérience appropriée. »

Art. 3. - Les chapitres I^{er} et V du titre I^{er} et le chapitre III du titre II du livre V du code de la santé publique sont ainsi modifiés :

1. - Après l'article L. 513, il est inséré un article L. 513-1 ainsi rédigé :

« Art. L. 513-1. - Les essais non cliniques destinés à évaluer les propriétés et l'innocuité des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des produits mentionnés à l'alinéa premier de l'article L. 658-11 doivent être conformes aux bonnes pratiques de laboratoire.

« Les bonnes pratiques de laboratoire doivent garantir la qualité et l'intégrité des résultats des essais. Elles concernent l'organisation du laboratoire et les conditions dans lesquelles ces essais sont prévus, réalisés et rapportés.

« Un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions d'application du présent article. »

TEXTO 2.

"Décret No. 90-872 du 27 de septembre 1990 portant application de la loi No. 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique -deuxième partie: Décrets en Conseil d'Etat-; J.O. du 28 septembre 1990".

Decreto No. 90-872 del 27 de septiembre de 1990 sobre la aplicación de la ley No. 88-1138 del 20 de diciembre de 1988 modificada, relativa a la protección de las personas que son sujeto de las investigaciones biomédicas y modificación del código de la sanidad pública (segunda parte: Decretos del Consejo de Estado), Boletín Oficial del 28 de septiembre de 1990.

**MINISTÈRE DE LA SOLIDARITÉ,
DE LA SANTÉ ET DE LA PROTECTION SOCIALE**

Décret n° 90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : SP5M9001813D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, et du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment ses livres II bis et V ;

Vu l'ordonnance n° 59-2 du 2 janvier 1959 portant loi organique relative aux lois de finances, et notamment son article 19 ;

Vu la loi n° 67-1176 du 29 décembre 1967 relative à la régulation des naissances et abrogeant les articles L. 648 et L. 649 du code de la santé publique ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 85-772 du 25 janvier 1985 portant diverses mesures d'ordre social, et notamment son article 44 ;

Vu la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales ;

Vu le décret n° 69-104 du 3 février 1969 portant règlement d'administration publique pour l'application des articles 2, 3 et 5 de la loi n° 67-1176 du 28 décembre 1967 ;

Vu le décret n° 81-514 du 12 mai 1981 relatif à l'organisation de la protection des secrets et des informations concernant la défense nationale et la sûreté de l'Etat ;

Vu l'avis de la Commission nationale de l'informatique et des libertés en date du 2 juillet 1990 ;

Le Conseil d'Etat (commission spéciale) entendu,

Décrète :

Art. 1^{er}. - Il est créé dans la deuxième partie (partie Réglementaire) du code de la santé publique un livre II bis intitulé :

« LIVRE II bis

**« Protection des personnes qui se prêtent
à des recherches biomédicales »**

Art. 2. - Ce livre est ainsi rédigé :

« TITRE I^{er}

**« Comités consultatifs de protection des personnes
dans la recherche biomédicale**

« Chapitre I^{er}

« Constitution

« Article R. 2001

« Les comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale comprennent douze membres titulaires :

« 1. Quatre personnes, dont au moins trois médecins, ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale ;

« 2. Un médecin généraliste ;

« 3. Deux pharmaciens dont l'un au moins exerce dans un établissement de soins ;

« 4. Une infirmière ou un infirmier au sens des articles L. 473 à L. 477 du code de la santé publique ;

« 5. Une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique ;

« 6. Une personne qualifiée en raison de son activité dans le domaine social ;

« 7. Une personne autorisée à faire usage du titre de psychologue ;

« 8. Une personne qualifiée en raison de sa compétence en matière juridique.

« Les comités comprennent en outre douze membres suppléants satisfaisant aux mêmes conditions.

« Article R. 2002

« Chaque comité a son siège au sein de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales ou d'une direction départementale des affaires sanitaires et sociales. La direction régionale peut passer convention avec un établissement hospitalier public aux fins de donner aux comités les moyens en locaux, matériels, et éventuellement en secrétariat, nécessaires pour assurer leur mission moyennant une rémunération forfaitaire versée par le comité intéressé.

« Article R. 2003

« Le préfet de région établit, pour chacune des catégories énumérées à l'article R. 2001, la liste des personnes susceptibles d'être tirées au sort pour siéger dans un comité déterminé.

« Cette liste comprend au maximum :

« 1. Pour les médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale : quarante personnes, dont les trois quarts au moins sont médecins, parmi lesquelles :

« a) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par les directeurs d'unités de formation et de recherche médicales de la région ;

« b) Quinze personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant dans la région ;

« c) Dix personnes au plus, dont au moins les trois quarts sont des médecins, présentées par le préfet de région après consultation des principaux établissements de soins et des autres établissements ou organismes compétents en matière de formation ou de recherche biomédicale dans la région ;

« 2. Pour les médecins généralistes :

« a) Quatre médecins présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des médecins après consultation des présidents des conseils départementaux de l'ordre dans la région ;

« b) Trois médecins enseignants ou maîtres de stage présentés par le ou les recteurs d'académie ;

« c) Trois médecins présentés par l'union régionale des associations de formation médicale continue ;

« 3. Pour les pharmaciens, vingt personnes, à savoir :

« a) Quatorze pharmaciens exerçant dans des établissements de soins, de formation ou de recherche biomédicale, présentés par le préfet de région après consultation des principaux établissements de cette nature dans la région ;

« b) Trois pharmaciens titulaires d'officine présentés par le président du conseil régional de l'Ordre national des pharmaciens ;

« c) Trois pharmaciens-assistants d'officine présentés par le président du conseil central de la section D de l'Ordre national des pharmaciens ;

« 4. Pour les infirmières ou infirmiers :

« Dix infirmières ou infirmiers, dont neuf exerçant dans des établissements de soins et un exerçant à titre libéral, présentés par le préfet de région ;

« 5. Pour les personnes qualifiées en matière d'éthique :

« a) Six personnes enseignant dans le domaine des sciences humaines dans l'enseignement supérieur ou secondaire présentés par le ou les recteurs d'académie ;

« b) Quatre personnes présentées par le préfet de région après consultation des représentants des principaux courants de pensée ;

« 6. Pour les personnes qualifiées dans le domaine social :

« a) Deux personnes présentées par l'union régionale des organisations de consommateurs ;

« b) Deux personnes présentées par l'union régionale des associations familiales ;

« c) Deux personnes présentées par le président du comité régional des retraités et des personnes âgées ou, à défaut, par le préfet de région après consultation des principales organisations de personnes âgées dans la région ;

« d) Deux personnes présentées par le préfet de région après consultation des principales organisations de malades ou de personnes handicapées présentes dans la région ;

« e) Deux assistantes ou assistants de service social présentés par le préfet de région ;

« 7. Pour les personnes autorisées à faire usage du titre de psychologue :

« Dix personnes présentées par le préfet de région ;

« 8. Pour les personnes qualifiées en matière juridique :

« a) Deux magistrats présentés par le premier président de la cour d'appel dans le ressort de laquelle siège le comité ;

« b) Deux magistrats présentés par le président du tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« c) Trois avocats présentés par le bâtonnier du barreau près le tribunal de grande instance dans le ressort duquel siège le comité ;

« d) Deux personnes enseignant le droit, présentées par le ou les présidents de la ou des universités de la région.

« Article R. 2004

« Le préfet de région fait procéder, dans chaque catégorie, au tirage au sort du nombre de membres titulaires prévu à l'article R. 2001 puis, dans les mêmes conditions, d'un nombre égal de membres suppléants.

« Ce tirage au sort est public et fait l'objet d'une publicité préalable.

« Nul ne peut faire l'objet d'un tirage au sort s'il est déjà membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale.

« Il ne peut être procédé au tirage au sort d'une catégorie de membres si le nombre de personnes pouvant être tirées au sort n'est pas au moins le double du nombre des membres titulaires et suppléants prévu à l'article R. 2001 pour cette catégorie.

« Article R. 2005

« Les personnes tirées au sort sont nommées par le préfet de région. Ces nominations sont publiées au *Journal officiel* de la République française.

« Le mandat des membres des comités est de six ans. Toutefois, lors de la création d'un nouveau comité, le premier mandat des membres faisant l'objet du premier renouvellement mentionné à l'article R. 2006 est de trois ans.

« Article R. 2006

« Les comités sont renouvelés par moitié tous les trois ans.

« Le premier renouvellement porte sur la moitié des membres des catégories 1 et 3, désignés par tirage au sort, ainsi que sur les membres des catégories 2, 7 et 8 mentionnées à l'article R. 2001. Le renouvellement suivant porte sur les autres membres des catégories 1 et 3 ainsi que sur les membres des catégories 4, 5 et 6.

« Article R. 2007

« En cas de vacance survenant en cours de mandat, le siège d'un membre titulaire est pourvu par le premier suppléant ayant été tiré au sort dans la même catégorie.

« Le siège d'un membre suppléant devenu vacant au cours des cinq premières années du mandat doit être pourvu par tirage au sort dans les conditions prévues aux articles R. 2003 et R. 2004. Les mandats des personnes ainsi nommées prennent fin à la même date que ceux des membres remplacés.

« Article R. 2008

« Les membres titulaires et les membres suppléants élisent, parmi les membres titulaires, le président du comité à la majorité absolue des présents. Si cette majorité n'a pu être atteinte à l'issue de trois tours de scrutin, la présidence du comité est attribuée au doyen d'âge des deux candidats les mieux placés.

« Un vice-président est élu dans les mêmes conditions.

« Pour ces élections, le quorum est fixé aux deux tiers des membres du comité.

« Si le président fait partie des catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001, le vice-président est élu parmi les membres des autres catégories et inversement.

« Chapitre II

« Organisation et agrément

« Article R. 2009

« L'organisation des comités est définie par des statuts conformes à des statuts types fixés par décret en Conseil d'Etat.

« Article R. 2010

« Le président du comité sollicite l'agrément de celui-ci auprès du ministre chargé de la santé. Sa demande est accompagnée des documents ou informations suivants :

« 1. Les statuts du comité ;

« 2. L'adresse de son siège et ses moyens prévisionnels de fonctionnement, notamment en personnel ;

« 3. L'identité et la qualité des membres du comité.

« Le comité est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé publié au *Journal officiel* de la République française.

« Article R. 2011

« Toute modification concernant les documents ou informations mentionnés à l'article R. 2010 est communiquée au ministre chargé de la santé par le président du comité.

« Chapitre III

« Financement et fonctionnement

« Article R. 2012

« Le produit du droit fixe mentionné à l'article L. 209-11 est rattaché par voie de fonds de concours au budget du ministère chargé de la santé, qui le répartit entre les divers comités en fonction notamment de leurs charges et de leur activité. Les modalités de rattachement et de répartition sont fixées par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2013

« Les fonctions de membre d'un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale sont gratuites. Les frais, notamment de déplacement, supportés par un membre à l'occasion de sa participation aux travaux du comité lui sont remboursés sur justification.

« Les rapporteurs mentionnés à l'article R. 2017 perçoivent une indemnité dont le montant est fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et du budget.

« Article R. 2014

« Dans chacune des huit catégories de membres mentionnées à l'article R. 2001, les membres suppléants peuvent remplacer tout membre titulaire de cette catégorie.

« Article R. 2015

« Les délibérations du comité ne sont valables que si six membres au moins sont présents, dont au moins quatre appartiennent aux catégories 1 à 4 mentionnées à l'article R. 2001 et au moins un appartenant aux autres catégories.

« Article R. 2016

« Le comité saisi d'un projet de recherche en accuse réception à l'investigateur par lettre recommandée. Il peut entendre l'investigateur. Sur demande de ce dernier, il doit, par décision du président, soit l'entendre en comité plénier ou en comité restreint, soit le faire entendre par le rapporteur désigné. Dans ces cas, l'investigateur peut se faire accompagner par le promoteur ou son représentant mandaté à cet effet.

« Article R. 2017

« Les séances du comité ne sont pas publiques. Le vote au scrutin secret est de droit sur demande d'un membre présent.

« Les avis sont rendus à la majorité simple des membres présents, sur rapport d'un des membres du comité désigné par le président ou d'une personne qualifiée figurant sur une liste établie par le préfet de région.

« En cas de vote avec partage égal des voix, le président de séance a voix prépondérante.

« Article R. 2018

« Le comité fait connaître par écrit à l'investigateur son avis dans un délai de cinq semaines à compter de la date d'arrivée d'un dossier comprenant toutes les pièces requises en application des articles R. 2029 et R. 2030.

« Si le dossier déposé ne lui permet pas de se prononcer, le comité adresse à l'investigateur dans le délai précité une demande motivée d'informations complémentaires ou de modifications substantielles. Il dispose alors, pour rendre son avis, d'un délai supplémentaire de trente jours.

« Les dossiers, rapports, délibérations et avis sont conservés par le comité, dans des conditions assurant leur confidentialité, pendant un minimum de dix ans.

« Article R. 2019

« Les modalités de fonctionnement du comité sont précisées par un règlement intérieur annexé aux statuts.

« Article R. 2020

« Avant le 31 mars de chaque année, chaque comité adresse au ministre chargé de la santé et au préfet de région un rapport d'activité et une copie de son compte financier relatifs à l'année civile précédente.

« TITRE II

« Autorisation des lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2021

« Les lieux de recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct doivent comporter en tant que de besoin :

« 1. Des locaux d'une superficie, d'une distribution et d'un aménagement compatibles avec un bon déroulement des activités de recherche prévues, et consacrés à la recherche pendant toute la durée de ces activités ;

« 2. Des moyens en équipements et en personnels permettant d'assurer une surveillance clinique constante et des soins d'urgence, ainsi que la possibilité d'effectuer, si nécessaire, un transfert immédiat dans un service de soins approprié ;

« 3. Un nombre de lits en rapport avec les activités prévues ;

« 4. Une organisation permettant :

« a) De recueillir et de conserver des échantillons biologiques ;

« b) D'entreposer les médicaments, produits, substances, objets ou matériels sur lesquels portent les recherches, sans préjudice de l'application des dispositions de l'article L. 577 *ter* du code de la santé publique ;

« c) D'assurer la maintenance des objets et matériels expérimentés ;

« d) D'archiver et de protéger les données et informations relatives aux recherches et aux personnes qui s'y prêtent ;

« e) En cas de préparation d'aliments, de disposer de locaux séparés réservés à cet effet.

« Dans le cas de recherches pratiquées sous forme ambulatoire, des dispositions doivent être prévues pour assurer les mêmes garanties de sécurité.

« Article R. 2022

« Les modalités d'utilisation, de vérification et d'entretien des équipements ainsi que d'entretien des locaux sont précisées dans un document.

« Article R. 2023

« La demande d'autorisation est adressée au préfet de région par lettre recommandée avec demande d'avis de réception. Elle doit comporter les éléments suivants :

« 1. Les nom, qualités et fonctions du demandeur ;

« 2. Le nom, l'adresse et la localisation du lieu de recherches ;

« 3. La nature des recherches envisagées ;

« 4. La description précise des éléments mentionnés à l'article R. 2021 ;

« 5. La localisation du service de soins auquel il pourra être fait appel en cas d'urgence.

« Article R. 2024

« Lorsque le lieu de recherches relève d'une personne morale, publique ou privée, la demande, pour être recevable, doit être visée par une personne habilitée à engager celle-ci.

« Article R. 2025

« L'autorisation susmentionnée est délivrée par le ministre chargé de la santé après enquête effectuée par un médecin ou un pharmacien inspecteur de la santé.

« Article R. 2026

« Tout changement du titulaire de l'autorisation, toute modification dans la nature des recherches ou affectant de façon substantielle les conditions d'aménagement, d'équipement ou de fonctionnement doit faire l'objet d'une déclaration.

« Les déclarations de modifications sont adressées au préfet de région dans la forme prévue à l'article R. 2023, accompagnées des justifications appropriées.

« Article R. 2027

« L'autorisation peut être retirée par le ministre chargé de la santé si les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien ou de fonctionnement ne sont plus adaptées à la nature

des recherches ou compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, après que le titulaire de l'autorisation a été mis à même de présenter ses observations.

« En cas d'urgence, le ministre peut sans formalité préalable suspendre l'autorisation.

« Article R. 2028

« Par dérogation aux dispositions des articles R. 2023, R. 2025, R. 2026 et R. 2027, lorsque le lieu de recherches relève du ministre de la défense, la demande d'autorisation ou la déclaration de modifications est adressée par celui-ci au ministre chargé de la santé, par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense. L'autorisation est délivrée ou retirée par le ministre chargé de la santé.

« TITRE III

« Informations communiquées par l'investigateur au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale

« Article R. 2029

« Avant que soit entreprise une recherche biomédicale sur l'être humain, l'investigateur unique ou coordonnateur communautaire au comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale dont il sollicite l'avis :

« 1. Des renseignements sur la nature et les modalités de la recherche :

« a) L'identité du promoteur de la recherche et celle du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, si ce fabricant est distinct du promoteur ;

« b) Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« c) Toutes informations utiles sur le médicament, produit, objet, matériel ou méthode expérimenté ;

« d) L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« e) Une synthèse du dernier état des connaissances scientifiques requises pour la mise en œuvre de la recherche, selon sa nature, dans les domaines chimique, technologique, pharmaceutique, biologique, pharmacologique, toxicologique et clinique, dénommées prérequis, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« f) Les éléments du protocole de la recherche, et notamment la méthodologie clinique, permettant au comité de se prononcer sur la pertinence générale du projet ;

« g) Les informations sur le ou les lieux où la recherche se déroulera et sur les personnels et équipements prévus, permettant au comité de se prononcer sur l'adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre ;

« h) La nature des informations communiquées aux investigateurs.

« 2. Des renseignements attestant que les garanties prévues pour les personnes qui se prêtent à la recherche sont respectées :

« a) Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« b) Les informations qui seront données en application de l'article L. 209-9, et notamment :

« 1° L'objectif de la recherche, sa méthodologie et sa durée ;

« 2° Les bénéfices attendus, les contraintes et les risques prévisibles, liés soit à la recherche soit au traitement proposé ;

« 3° Le droit pour les personnes sollicitées de refuser de participer à la recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité.

« c) Les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« d) Une copie de l'attestation d'assurance souscrite par le promoteur de la recherche ;

« 3. En outre, lorsque la recherche projetée est une recherche sans bénéfice individuel direct :

« a) La ou les autorisations accordées pour chaque lieu de recherches ;

« b) Le montant des indemnités éventuellement dues aux personnes qui se prêteront à la recherche ;

« c) La durée de la période d'exclusion.

« Article R. 2030

« Toute modification du projet de recherche affectant de manière substantielle les informations communiquées au comité doit faire l'objet d'une demande d'avis complémentaire accompagnée des justifications appropriées.

« Article R. 2031

« Les demandes d'avis mentionnées aux articles R. 2029 et R. 2030 sont adressées au comité par lettre recommandée avec demande d'avis de réception.

« TITRE IV

« Informations communiquées par le promoteur au ministre chargé de la santé dans sa lettre d'intention

« Article R. 2032

« Avant de réaliser ou de faire réaliser une recherche biomédicale sur l'être humain, le promoteur de cette recherche déclare son intention au ministre chargé de la santé en lui faisant connaître :

« 1. Son identité ;

« 2. Le titre et l'objectif de la recherche, en précisant s'il s'agit d'une recherche avec ou sans bénéfice individuel direct ;

« 3. L'identité du ou des investigateurs pressentis, leurs titres, expérience et fonctions ;

« 4. L'identité du fabricant du médicament, produit, objet ou matériel si ce fabricant est distinct du déclarant ;

« 5. Les références des autorisations ou homologations éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament, produit, objet ou matériel expérimenté, ainsi que les éventuelles décisions de refus, de suspensions ou de retrait de telles autorisations ou homologations ;

« 6. S'il y a lieu, l'identité de l'importateur ;

« 7. Le ou les lieux où la recherche se déroulera et, le cas échéant, les références de la ou des autorisations accordées pour chaque lieu de recherches sans bénéfice individuel direct ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12 ;

« 9. La raison sociale de l'entreprise d'assurance et le numéro du contrat souscrit par le promoteur ;

« 10. La date à laquelle il est envisagé de commencer la recherche et la durée prévue de cette dernière.

« Article R. 2033

« Si la recherche porte sur un médicament, un produit défini à l'article L. 658-11 ou un produit ou objet contraceptif, le promoteur indique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. La phase d'expérimentation clinique ;

« 2. Le type d'essai ;

« 3. S'il y a lieu, l'indication thérapeutique faisant l'objet de l'essai ;

« 4. La posologie du médicament ou produit étudié et, s'il y a lieu, du médicament ou produit de référence ;

« 5. La durée du traitement ;

« 6. Les principaux critères d'inclusion et le nombre prévu des personnes devant se prêter à la recherche ;

« 7. Pour le médicament ou produit étudié :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la Pharmacopée européenne ou française ;

« d) La présence éventuelle d'un principe actif nouveau ;

« e) L'indication, si elles sont connues, des classes chimique, pharmacologique et clinique auxquelles appartient le principe actif ;

« f) Le lieu de fabrication du médicament ou produit.

« 8. Pour un médicament ou produit de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son lieu de fabrication ;

« 9. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Son lieu de fabrication.

« Article R. 2034

« Si la recherche porte sur un matériel ou un objet autre que contraceptif, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032 :

« 1. Les résultats des essais réalisés *in vitro* et chez l'animal ainsi que la synthèse des essais préalables qui auraient pu être effectués chez l'homme ;

« 2. Un résumé du protocole de la recherche ;

« 3. Les documents attestant la conformité du matériel ou de l'objet aux exigences essentielles de sécurité et de santé et, selon le cas, aux normes Françaises, aux normes des communautés européennes, aux normes internationales ou, à défaut, à toute norme étrangère ;

« 4. Toutes autres informations utiles relatives au matériel ou à l'objet, à son fonctionnement et à son utilisation.

« Article R. 2035

« Pour toute autre recherche, le promoteur communique, outre les informations prévues à l'article R. 2032, le protocole de la recherche et toutes informations sur le produit ou la méthode expérimentale.

« Article R. 2036

« La lettre d'intention est adressée au ministre chargé de la santé par envoi recommandé avec demande d'avis de réception.

« S'il s'agit d'une recherche sans bénéfice individuel direct dont le promoteur est le ministère de la défense, la lettre d'intention est adressée par l'intermédiaire du haut fonctionnaire de défense auprès du ministre chargé de la santé.

« Article R. 2037

« Toute modification de la recherche affectant de manière substantielle des informations prévues ci-dessus doit faire l'objet d'une communication complémentaire adressée au ministre dans la forme prévue à l'article R. 2036.

« TITRE V

« Dispositions financières

« Article R. 2038

« Les objets ou matériels ainsi que les médicaments ou produits mentionnés à l'article R. 5123 sont fournis gratuitement, ou mis gratuitement à disposition pendant le temps de l'essai par le promoteur.

« Le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de l'essai.

« Si la mise en œuvre du protocole est de nature à entraîner des frais supplémentaires de fonctionnement pour un établissement public ou privé, le promoteur prend ces frais en charge.

« Lorsque l'essai est réalisé dans un établissement public ou privé, la prise en charge des frais mentionnés aux deux précédents alinéas fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

« TITRE VI

« Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

« Article R. 2039

« Il est créé un fichier automatisé, dénommé "Fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct". Ce fichier est géré par le ministre chargé de la santé.

« Les informations contenues dans le fichier ont pour objet d'assurer le respect des dispositions des articles L. 209-15 et L. 209-17 relatives :

« a) A l'interdiction de se prêter simultanément à plusieurs recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct ;

« b) A la période d'exclusion au cours de laquelle la personne ne peut se prêter à aucune autre recherche biomédicale sans bénéfice individuel direct ;

« c) Au montant total des indemnités perçues par cette personne.

« Article R. 2040

« Le fichier est alimenté, consulté et mis à jour par les investigateurs des recherches. Son accès est subordonné à l'utilisation de codes d'accès confidentiels attribués aux titulaires d'au-

torisation de lieux de recherches sans bénéfice individuel direct et aux investigateurs exerçant dans ces lieux. Ces codes sont changés au moins une fois par an et ne peuvent être réattribués.

« Article R. 2041

« Le fichier comporte, sur chaque personne, ci-après dénommée "volontaire", qui se prête ou s'est prêtée, dans les douze mois écoulés, à une recherche sans bénéfice individuel direct, les données suivantes :

« a) L'identification du ou des lieux de recherches ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire ;

« c) Les deux premières lettres de son premier prénom ;

« d) Sa date de naissance ;

« e) Les dates de début et de fin de sa participation à la recherche ;

« f) La date d'expiration de la période d'exclusion en cours, ou de la dernière période écoulée, fixée en application du deuxième alinéa de l'article L. 209-17 ;

« g) S'il y a lieu, le montant total des indemnités que le volontaire a pu percevoir au cours des douze derniers mois, ou qu'il doit percevoir, en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2042

« Avant de recruter un volontaire pour une recherche, l'investigateur s'assure, en consultant le fichier :

« a) Que cette personne ne sera pas empêchée de participer à ladite recherche par une éventuelle participation ou période d'exclusion concomitante ;

« b) Que la somme de l'indemnité éventuellement due et de celles que l'intéressé a déjà pu percevoir au cours des douze mois précédents n'excède pas le maximum annuel fixé par le ministre chargé de la santé en application de l'article L. 209-15.

« Article R. 2043

« Pour appliquer la règle du maximum annuel d'indemnités, les indemnités sont réputées versées aux dates de début de participation de l'intéressé aux essais.

« Article R. 2044

« Lorsqu'il recrute un volontaire pour une recherche, l'investigateur enregistre dans le fichier :

« a) Son code d'accès ;

« b) Les trois premières lettres du nom patronymique du volontaire, les deux premières lettres de son premier prénom et sa date de naissance ;

« c) Les dates de début et de fin de participation de l'intéressé à la recherche ;

« d) La date d'expiration de la période d'exclusion prévue ;

« e) Le montant de l'indemnité éventuellement due.

« Article R. 2045

« Les données relatives aux volontaires sont détruites à l'issue d'un délai de douze mois suivant le début de la dernière participation à une recherche, sous réserve que la période d'exclusion fixée pour cette recherche soit achevée.

« Article R. 2046

« Les volontaires sont informés par l'investigateur de l'existence du fichier et des données qui y sont contenues. Cette information est rappelée dans le résumé écrit remis aux intéressés en application du quatrième alinéa de l'article L. 209-9.

« Les volontaires peuvent vérifier auprès du titulaire de l'autorisation du lieu de recherches ou du ministre chargé de la santé l'exactitude des données les concernant présentes dans le fichier. Ils peuvent également vérifier la destruction de ces données au terme du délai prévu à l'article R. 2045. »

Art. 3. - La section II (Spécialités pharmaceutiques) du chapitre II du titre II du livre V (partie Réglementaire) du code de la santé publique est modifiée ainsi qu'il suit :

I. - L'article R. 5117 est abrogé et remplacé par les dispositions suivantes :

« Article R. 5117

« On entend par expérimentation des médicaments, au sens du 6 de l'article L. 605, toutes recherches, essais, ou expérimentations, ci-après dénommés essais, auxquels il est procédé :

« 1^o En vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ;

« 2^o Après la délivrance de cette autorisation.

« Sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires du livre II bis du présent code, ces essais sont réalisés dans les conditions fixées au présent paragraphe. »

II. - Le second alinéa de l'article R. 5118 est ainsi rédigé :

« Les essais doivent être réalisés en conformité avec les bonnes pratiques de laboratoire et les bonnes pratiques cliniques dont les principes sont fixés par arrêtés du ministre chargé de la santé. »

III. - Après l'article R. 5119, il est inséré un article R. 5119-1 ainsi rédigé :

« Article R. 5119-1

« Les personnes qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques sont dénommées expérimentateurs.

« Les médecins qui dirigent et surveillent la réalisation d'essais cliniques sont dénommés investigateurs.

« Les expérimentateurs et les investigateurs doivent, selon leur activité, disposer des qualifications et de l'expérience mentionnées à l'article R. 5119. »

IV. - Les articles R. 5120 à R. 5127 sont abrogés et remplacés par les dispositions suivantes :

« Article R. 5120

« Sous réserve des dispositions de l'article L. 209-12 du présent code et de celles prises pour leur application, les expérimentateurs, les investigateurs et toutes personnes appelées à collaborer aux essais sont tenus au secret professionnel en ce qui concerne notamment la nature des produits étudiés, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus.

« Ils ne peuvent, sans l'accord du promoteur, donner d'informations relatives aux essais qu'au ministre chargé de la santé et aux médecins et pharmaciens inspecteurs mentionnés à l'article L. 209-13.

« Les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'expérimentateur ou de l'investigateur et du promoteur.

« Article R. 5121

« Le promoteur communique aux expérimentateurs des essais chimiques, pharmaceutiques, biologiques, pharmacologiques ou toxicologiques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. L'identification du médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse.

« Article R. 5122

« Le promoteur communique aux investigateurs d'essais cliniques :

« 1. Le titre et l'objectif de l'essai demandé ;

« 2. Pour le médicament soumis à l'essai :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ou son nom de code ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative, en utilisant les dénominations communes internationales lorsqu'elles existent ou, à défaut, les dénominations de la pharmacopée européenne ou française ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption ;

« 3. Pour un médicament de référence :

« a) Sa dénomination spéciale ou scientifique ;

« b) Sa forme pharmaceutique ;

« c) Sa composition qualitative et quantitative en principes actifs ;

« d) Son ou ses numéros de lot ;

« e) Sa date de péremption.

« 4. Pour un placebo :

« a) Sa forme pharmaceutique ;

« b) Sa composition ;

« c) Son ou ses numéros de lot ;

« d) Sa date de péremption.

« 5. Les informations qui seront données, en application de l'article L. 209-9, aux personnes sollicitées de se prêter à l'essai et les modalités de recueil du consentement de ces personnes, y compris le ou les documents qui leur seront remis ;

« 6. Une copie de l'attestation d'assurance ;

« 7. Le cas échéant, la période d'exclusion mentionnée à l'article L. 209-17 ;

« 8. L'avis du comité consultatif de protection des personnes consulté sur le projet en application de l'article L. 209-12, si l'investigateur n'en dispose pas déjà ;

« 9. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;

« 10. Le protocole de l'essai clinique ;

« 11. Les références des autorisations de mise sur le marché éventuellement obtenues en France ou à l'étranger pour le médicament ainsi que celles des éventuelles décisions de refus, de suspension ou de retrait de telles autorisations ;

« 12. L'identité des autres investigateurs qui participent au même essai et les lieux où ils conduisent leurs travaux.

« Les investigateurs peuvent demander au promoteur tout document ou essai complémentaire s'ils s'estiment insuffisamment éclairés par les informations fournies.

« Article R. 5123

« Les médicaments ou produits soumis à l'essai et les éventuels médicaments de référence ou produits de référence ou placebos doivent être préparés selon les bonnes pratiques de fabrication dont les principes sont fixés par arrêté du ministre chargé de la santé.

« L'étiquetage de ces médicaments ou produits comporte :

« 1. Le nom du promoteur et son adresse ;

« 2. La référence de l'essai en cours ;

« 3. La référence permettant de connaître leur formule intégrale, leur numéro de lot de fabrication, leur date de péremption ;

« 4. Les indications nécessaires à leur bonne conservation ;

« 5. L'inscription suivante : " Utilisation sous stricte surveillance médicale (art. R. 5123 du code de la santé publique) ".

« Article R. 5124

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement public ou privé, le promoteur fait connaître préalablement au directeur de l'établissement, pour information :

« 1. Le titre de l'essai ;

« 2. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;

« 3. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci ;

« 4. Les éléments du protocole et toutes autres informations utiles pour l'application des dispositions de l'article R. 2038.

« Article R. 5124-1

« Lorsqu'un essai clinique est conduit dans un établissement, public ou privé, titulaire d'une licence de pharmacie, le promoteur communique préalablement au pharmacien de l'établissement, pour information :

- « 1. Le titre et l'objectif de l'essai ;
- « 2. a) Pour un médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
- « b) Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
- « c) Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122 ;
- « 3. La synthèse des prérequis mentionnée à l'article R. 2029 du présent code, accompagnée des références des principaux travaux exploités pour cette synthèse ;
- « 4. Les éléments du protocole de l'essai clinique utiles pour la détention et la dispensation des médicaments et produits employés ;
- « 5. L'identité du ou des investigateurs et le ou les lieux concernés dans l'établissement ;
- « 6. La date à laquelle il est envisagé de commencer l'essai et la durée prévue de celui-ci.

« Article R. 5125

« Le directeur et le pharmacien mentionnés aux articles R. 5124 et R. 5124-1 sont soumis aux obligations définies à l'article R. 5120.

« Article R. 5126

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

« Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la commission mentionnée à l'article R. 5140, et lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- « 1. Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;
- « 2. Il ne peut être remplacé par un autre traitement ;
- « 3. Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre chargé de la santé ;
- « 4. Une demande d'autorisation de mise sur le marché français a été déposée ou une lettre d'engagement de dépôt d'une telle demande a été adressée au ministre chargé de la santé ;
- « 5. Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché.

« L'autorisation mentionnée au deuxième alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an.

« Article R. 5127

« Tout essai donne lieu à un rapport établi par l'expérimentateur ou l'investigateur qui a réalisé cet essai. Ce rapport doit être daté et signé et rappeler :

- « 1. L'identité du ou des expérimentateurs ou investigateurs, leurs titres, expérience et fonctions ;
- « 2. Les dates et lieux de réalisation de l'essai ;
- « 3. Pour le médicament soumis à l'essai, les renseignements mentionnés au 2 de l'article R. 5122 ;
- « 4. Pour un médicament de référence, les renseignements mentionnés au 3 de l'article R. 5122 ;
- « 5. Pour un placebo, les renseignements mentionnés au 4 de l'article R. 5122. »

Art. 4. - Le début du premier alinéa de l'article R. 5140 du code de la santé publique est modifié comme suit :

« Les décisions mentionnées aux articles R. 5126, R. 5135... »
(Le reste sans changement.)

Art. 5. - Il est ajouté au livre V du code de la santé publique (partie Réglementaire) l'article R. 5266-16 suivant :

« Article R. 5266-16

« Les essais auxquels il est procédé en vue de l'autorisation prévue à l'article L. 658-11 ou après la délivrance de cette autorisation sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127. »

Art. 6. - L'article 2 du décret n° 69-104 du 3 février 1969 susvisé est complété par les dispositions suivantes :

« Les essais, réalisés avant ou après la délivrance de l'autorisation de mise sur le marché, sont soumis aux conditions fixées aux articles R. 5117 à R. 5127 du code de la santé publique. »

Art. 7. - Par dérogation transitoire aux dispositions du titre II du livre II bis (partie Réglementaire) du code de la santé publique et sous réserve qu'ils aient fait l'objet du dépôt d'un dossier complet de demande d'autorisation dans les trois mois suivant la date de publication du présent décret, les lieux de recherches sans bénéfice individuel direct en activité à cette date pourront continuer de fonctionner jusqu'à ce que le ministre chargé de la santé se soit prononcé sur leur demande.

Les mêmes dérogations s'appliquent pour l'autorisation des lieux de recherches mentionnés à l'article R. 2028.

Art. 8. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre de la défense, le ministre de l'intérieur, le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale, le ministre de la recherche et de la technologie et le ministre délégué auprès du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, chargé du budget, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 27 septembre 1990.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

Le ministre de la solidarité, de la santé
et de la protection sociale,

CLAUDE ÉVIN

Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget,
PIERRE BÉRÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice,
PIERRE ARPAILLANGE

Le ministre de la défense,
JEAN-PIERRE CHEVÈNEMENT

Le ministre de l'intérieur,
PIERRE JOXE

Le ministre de la recherche et de la technologie,
HUBERT CURIEN

Le ministre délégué auprès du ministre d'Etat,
ministre de l'économie, des finances et du budget,
chargé du budget,
MICHEL CHARASSE

()

TEXTO 3.

"Décret 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L. 209-7 du code de la santé publique, Ministère de L'économie, des Finances et du Budget, -J. O. 16 mai 1991".

Decreto 91-440 de 14 de mayo 1991 donde se definen las condiciones del seguro que los promotores de las investigaciones biomédicas deben suscribir según el artículo L. 209-7 del código de la salud pública, Ministerio de Economía, Finanzas y Presupuestos, Boletín Oficial de 16 de mayo de 1991.

Décret n° 91-440 du 14 mai 1991 définissant les conditions de l'assurance que les promoteurs de recherches biomédicales sont tenus de souscrire, en application de l'article L. 209-7 du code de la santé publique

NOR ECOTRI20000

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, du garde des sceaux, ministre de la justice, et du ministre des affaires sociales et de la solidarité,

Vu le code de la santé publique, notamment l'article L. 209-7 ;

Vu le code des assurances ;

Vu la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, modifiée notamment par la loi n° 90-86 du 23 janvier 1990, portant diverses dispositions relatives à la sécurité sociale et à la santé, en particulier son article 6 ;

Vu l'avis du Conseil national des assurances (commission de la réglementation) du 5 décembre 1990,

Le Conseil d'Etat (section des finances) entendu,

Décète :

Art. 1^{er}. - Le livre II bis du code de la santé publique (partie Réglementaire) est complété par un titre VII ainsi rédigé :

« TITRE VII

« Assurance des promoteurs de recherches biomédicales

« Art. R. 2047. - Les contrats d'assurance garantissant, dans les conditions prévues à l'article L. 209-7 du code de la santé publique, les conséquences pécuniaires de la responsabilité civile du promoteur et celle de tout intervenant ne peuvent pas déroger aux dispositions définies ci-dessous, sauf dans un sens plus favorable à l'intérêt des victimes.

« Art. R. 2048. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent prévoir de clauses excluant de la garantie les dommages subis par les victimes que dans les cas suivants :

« 1° Les recherches biomédicales n'ont pas lieu dans les conditions prévues au premier tiret de l'article L. 209-3 du code de la santé publique ;

« 2° Le consentement des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale n'est pas recueilli dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ;

« 3° La recherche est réalisée sans que l'avis du comité consultatif prévu à l'article L. 209-12 ait été obtenu ;

« 4° Les prescriptions du quatrième alinéa de l'article L. 209-12 ne sont pas respectées ;

« 5° Les dispositions de l'article L. 209-13 ne sont pas respectées ;

« 6° La recherche a lieu en dépit d'une décision d'interdiction ou de suspension prise par le ministre en application du dernier alinéa de l'article L. 209-12.

« Art. R. 2049. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 ne peuvent pas stipuler des garanties d'un montant inférieur à :

« 1° 5 millions de francs par victime ;

« 2° 30 millions de francs par protocole de recherche ;

« 3° 50 millions de francs pour l'ensemble des réclamations présentées pendant une année d'assurance au titre de plusieurs protocoles de recherche.

« Art. R. 2050. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 peuvent prévoir une franchise par victime.

« Art. R. 2051. - L'assureur ne peut pas opposer à la victime :

« 1° Le fait que la recherche a été réalisée alors que le consentement n'avait pas été donné dans les conditions prévues aux articles L. 209-9 ou L. 209-10 du code de la santé publique ou avait été retiré ;

« 2° La franchise prévue à l'article R. 2050 ;

« 3° La réduction proportionnelle de l'indemnité (prévue à l'article L. 113-9 du code des assurances) ;

« 4° La déchéance du contrat.

« Toutefois, il peut exercer une action en remboursement des sommes versées à la victime et payées au lieu et place de l'assuré.

« Art. R. 2052. - Les contrats mentionnés à l'article R. 2047 prévoient que, quelle que soit la date de résiliation, l'assureur prend en charge les réclamations adressées à l'assuré par les victimes pendant la durée de la recherche biomédicale entreprise et jusqu'à l'expiration d'une période de dix ans suivant la fin de cette recherche.

« Art. R. 2053. - La souscription des contrats mentionnés à l'article R. 2047 est justifiée par la production d'une attestation délivrée par l'assureur qui vaut présomption de garantie.

« Ces documents doivent nécessairement comporter les mentions suivantes :

« 1° Les références aux dispositions législatives et réglementaires applicables ;

« 2° La raison sociale de l'entreprise d'assurance ;

« 3° Le numéro du contrat d'assurance ;

« 4° La dénomination et l'adresse du souscripteur du contrat ;

« 5° La dénomination précise de la recherche couverte par l'assurance. »

Art. 2. - Le ministre d'Etat, ministre de l'économie, des finances et du budget, le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre des affaires sociales et de la solidarité et le ministre délégué à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 mai 1991.

MICHEL ROCARD

Par le Premier ministre :

*Le ministre d'Etat, ministre de l'économie,
des finances et du budget.*

PIERRE BERÉGOVOY

Le garde des sceaux, ministre de la justice.
HENRI NALLET

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité.
CLAUDE EVIN

Le ministre délégué à la santé.
BRUNO DURIEX

TEXTO 4.

"Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales -J. O. 12 mai 1991".

Resolución del 7 de mayo de 1991 que fija las formas de percepción de tasas que han de satisfacer los promotores de investigaciones biomédicas, Boletín Oficial 12 de mayo de 1991.

SANTÉ

Arrêté du 7 mai 1991 fixant les modalités de perception du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales

NOR : SANM9101057A

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité, le ministre délégué au budget et le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II bis du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-11 et R. 2012 ;

Vu l'arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - Le titre de paiement du droit fixe mentionné à l'article L. 209-11 du code de la santé publique est établi à l'ordre du Trésor public. Le promoteur de la recherche l'adresse à la régie de recettes de la direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la région où siège le comité consultatif de protection des personnes consulté. Il mentionne dans son envoi le titre de la recherche et le nom du comité. Sur sa demande, la régie lui délivre quittance de ce paiement.

Art. 2. - Sous réserve des dispositions de l'article 2 de l'arrêté du 27 décembre 1990 susvisé, le projet soumis au comité est accompagné soit de la quittance du paiement, soit d'une déclaration du promoteur par laquelle celui-ci atteste qu'il verse le droit fixe à la régie de recettes compétente et en indique le montant.

Art. 3. - Le comité informe ladite régie de chaque dépôt de projet soumis au droit fixe et non accompagné d'une quittance et lui transmet copie de la déclaration mentionnée à l'article 2.

Art. 4. - Le directeur de l'administration générale, du personnel et du budget au ministère des affaires sociales et de la solidarité et le directeur de la comptabilité publique au ministère de l'économie, des finances et du budget sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 7 mai 1991.

Le ministre délégué à la santé,
BRUNO DURIEUX

Le ministre des affaires sociales et de la solidarité,
CLAUDE ÉVIN

Le ministre délégué au budget,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur de la comptabilité publique,
R. BARBERYE

TEXTO 5.

"Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région, Ministère des Affairs Sociales et de la Santé, J.O. du 3 octobre 1990".

Resolución del 28 de septiembre 1990 determinando el número de los Comités consultivos de protección de las personas que participan en la investigación biomédica de cada región, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 3 de octubre de 1990.

Classification	N° du texte
SP 2 24	1526

■ *Journal officiel* du 3 octobre 1990

Arrêté du 28 septembre 1990 fixant le nombre de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale dans chaque région

NOR : SPSM9002021A

Par arrêté du ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale en date du 28 septembre 1990, le nombre maximal de comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale est fixé, pour chaque région, comme suit :

Alsace.....	2	Midi-Pyrénées.....	2
Aquitaine.....	3	Nord - Pas-de-Calais.....	3
Auvergne.....	1	Basse-Normandie.....	1
Bourgogne.....	1	Haute-Normandie.....	1
Bretagne.....	2	Pays de la Loire.....	2
Centre.....	2	Picardie.....	1
Champagne-Ardenne.....	1	Poitou-Charentes.....	1
Corse.....	1	Provence-Alpes-Côte d'Azur.....	5
Franche-Comté.....	1	Rhône-Alpes.....	7
Ile-de-France.....	40	Guadeloupe.....	1
Languedoc-Roussillon.....	3	Guyane.....	1
Limousin.....	1	Martinique.....	1
Lorraine.....	2	Réunion.....	1

TEXTO 6.

"Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 26 de diciembre 1990 relativa a la cantidad máxima de indemnización que una persona puede recibir durante un mismo año por su participación en investigaciones biomédicas sin beneficio propio, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial del 9 de enero de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	38

■ *Journal officiel* du 9 janvier 1991

Arrêté du 26 décembre 1990 relatif au montant maximal des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une même année pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

NOR : SANM9002801A

Le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II *bis* du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-15, L. 209-17 et R. 2039 à R. 2046,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le montant total des indemnités qu'une personne peut percevoir au cours d'une période de douze mois consécutifs pour sa participation à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct est limité à un maximum de 20 000 F.

Art. 2. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 26 décembre 1990.

BRUNO DURIEUX

TEXTO 7.

"Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J.O. du 9 janvier 1991".

Resolución del 27 de diciembre 1990 realativa al importe de la tasa fijada para los promotores de investigaciones biomédicas, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial de 9 de enero de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	41

■ *Journal officiel* du 9 janvier 1991

**Arrêté du 27 décembre 1990 relatif au montant du droit fixe
versé par les promoteurs de recherches biomédicales**

NOR : SANM90022000A

Le ministre délégué à la santé,

Vu le livre II bis du code de la santé publique, et notamment ses articles L. 209-11 et R. 2012,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le montant du droit fixe versé par les promoteurs de recherches biomédicales pour chacun des projets soumis à un comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale est fixé à 9 500 F.

Il est réduit à 900 F pour les projets dont le promoteur est une personne physique ou un établissement ou organisme de soins, de formation ou de recherche sans but lucratif.

Art. 2. - Les demandes d'avis complémentaires prévues à l'article R. 2030 du code de la santé publique ne donnent pas lieu au versement du droit susmentionné.

Art. 3. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 27 décembre 1990.

BRUNO DURIEUX

TEXTO 8.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, -J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero 1991 relativo al formulario de declaración de intención para el ensayo de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo de 1991.

Classification	N° du texte
SP 2 21	636

Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament ou d'un produit assimilé

NOR : SANM9100414A

(Mentionné au *Journal officiel* du 6 mars 1991)

Le ministre délégué à la santé,

Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 209-12, L. 658-11, R. 2032, R. 2033, R. 2036 et R. 2037,

Arrête :

Art. 1^{er}. - La déclaration d'intention pour l'essai d'un médicament, d'un produit défini à l'article L. 658-11 du code de la santé publique ou d'un produit ou objet contraceptif, prévue à l'article L. 209-12 du même code, doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe 1 au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0038.

Art. 2. - La déclaration d'intention complémentaire prévue à l'article R. 2037 du code de la santé publique doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe 2 au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0039.

Art. 3. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 février 1991.

Pour le ministre et par délégation :
Le chef de service,
J.-L. KEENE

DECLARATION D'INTENTION**
POUR L'ESSAI D'UN MEDICAMENT
OU D'UN PRODUIT ASSIMILE***

(Article L. 209-12, 4ème alinéa et
articles R. 2032, R. 2033, R. 2036, R. 2037 du code de la santé publique)

Date de déclaration : _ _ / _ _ / _ _

1. Promoteur (nom ou dénomination et adresse):

~~Enregistrement par l'Administration~~

numéro

--	--	--	--	--	--

date : _ _ / _ _ / _ _

cachet

2. Titre de l'essai :

3. Objectif :

4. Recherche avec bénéfice individuel direct : oui ☐ non ☐

5. Phase d'expérimentation clinique (I, IIa, IIb, III, IV) :

6. Essai :

contrôlé ☐ multicentrique ☐ international ☐

randomisé ☐ simple insu ☐ double insu ☐

croisé ☐ groupes parallèles ☐ ouvert ☐

autre, à préciser :

7. Date prévue pour le début de la recherche : _ _ / _ _ / _ _

8. Durée prévue :

** pour chaque rubrique non remplie, préciser : néant

*** produit assimilé : produit défini à l'article L.658-11 ou produit ou objet contraceptif.

MEDICAMENT OU PRODUIT ETUDIE

(Si l'essai porte sur plusieurs médicaments ou produits.
utiliser une page pour chacun d'entre eux).

9. Dénomination spéciale :

10. Nom de code :

11. Dénomination scientifique et D.C.I. du(des) principe(s) actif(s) :

12. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

13. Composition qualitative et quantitative (en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

14. Principe actif nouveau : oui ☐ non ☐

15. Classes (classification D.Ph.M. - base de données LIBRA) :

15/1 clinique :

15/2 pharmacologique :

15/3 chimique :

16. Posologie :

17. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

18. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

19. A.M.M. : - FRANCE oui ☐ non ☐ refus ☐ suspension ☐ retrait ☐

- ETRANGER (citer les principaux pays) :

MEDICAMENT OU PRODUIT DE REFERENCE

20. Dénomination spéciale :

21. Dénomination scientifique et D.C.I. du(des) principe(s) actif(s) :

22. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

23. Composition qualitative et quantitative en principes actifs(en utilisant les dénominations communes internationales ou à défaut européennes ou françaises) :

24. Posologie :

25. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

26. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

PLACEBO

27. Forme pharmaceutique (Pharmacopée) :

28. Fabricant(s) [nom(s) ou dénomination(s) et lieu(x) de fabrication] :

29. Importateur (nom ou dénomination et adresse) :

INVESTIGATEURS

(S'il y a plusieurs investigateurs, indiquer en premier l'investigateur coordonnateur.
Si nécessaire, éditer des pages supplémentaires)

30. Nom, Prénom	31. Qualité	32. Lieu de réalisation. Si recherche sans bénéfice individuel direct, référence de l'autorisation du lieu

33. Nombre prévu de personnes :

34. Indication thérapeutique :

35. Principaux critères d'inclusion :

36. Durée du traitement ou de la participation par personne :

COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES
(joindre avis et autres délibérations éventuelles en un exemplaire)

37. Comité (nom et adresse) :

38. Avis favorable ☐

39. Date de l'avis : __ / __ / __

Avis défavorable ☐

ASSURANCE

40. Entreprise d'assurance (nom ou dénomination) :

41. Numéro du contrat souscrit :

Adresser 3 exemplaires de la présente
déclaration (accompagnés
d'une enveloppe format 23 x 32
portant nom et adresse du promoteur)
par envoi recommandé avec demande
d'avis de réception au :
MINISTERE CHARGE DE LA SANTE
Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM)
Bureau PH.8
1, Place de Pontenoy
75350 PARIS CEDEX 07 SP

Après enregistrement par la DPHM,
un exemplaire sera renvoyé au promoteur.

[Signature du promoteur ou de son
représentant (nom et qualité)]

DECLARATION D'INTENTION COMPLEMENTAIRE
POUR L'ESSAI D'UN MEDICAMENT
OU D'UN PRODUIT ASSIMILE**

(article R. 2037 du code de la santé publique)

Date de déclaration : __ / __ / __ /

1. Promoteur (nom ou dénomination et adresse) :

A remplir par l'Administration

date : __ / __ / __

cachet

2. Titre de l'essai :

Numéro d'enregistrement de la déclaration d'intention :
(attribué par l'Administration)

--	--	--	--	--	--

Déclaration complémentaire n° (1,2,3...) :

Numéros des rubriques modifiées :
(éditer les pages de la déclaration comportant des modifications)

Adresser 3 exemplaires de la présente
déclaration complémentaire (accompagnés
d'une enveloppe format 23 x 32
portant nom et adresse du promoteur)
par envoi recommandé avec demande
d'avis de réception au :
MINISTERE CHARGE DE LA SANTE
Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPHM)
Bureau PM.8
1, Place de Pontenoy
75350 PARIS 07 SP

Après enregistrement par la DPHM,
un exemplaire sera renvoyé au promoteur.

[signature du promoteur ou de son
représentant (nom et qualité)]

** produit assimilé : produit défini à l'article L.658-11 ou produit ou objet
contraceptif.

TEXTO 9.

"Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, J. O. 6 mars 1991".

Resolución del 14 de febrero de 1991 relativo al formulario de declaración de un efecto grave susceptible de ocurrir en una investigación biomédica de un medicamento o de un producto similar, Ministerio de Asuntos Sociales y de la Salud, Boletín Oficial 6 de marzo 1991.

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SOLIDARITÉ - TEXTES OFFICIELS

Classification	N° du texte
SP 2 21	536

Arrêté du 14 février 1991 relatif au formulaire de déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche biomédicale sur un médicament ou un produit assimilé

NOR: SANM9100416A

(Mentionné au *Journal officiel* du 6 mars 1991)

Le ministre délégué à la santé,
Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 209-12 et L. 658-11,

Arrête :

Art. 1^{er}. - La déclaration d'un effet grave susceptible d'être dû à une recherche sur un médicament, un produit défini à l'article L. 658-11 du code de la santé publique ou un produit ou objet contraceptif, prévue à l'article L. 209-12 du même code, doit être établie par les promoteurs de recherches biomédicales conformément au formulaire type figurant en annexe au présent arrêté et enregistré au Cerfa sous le numéro 65-0040.

Art. 2. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 14 février 1991.

Pour le ministre et par délégation :
Le chef de service,
J.-L. KEENE

TEXTO 10.

"Bonnes Pratiques Cliniques, Avis aux promoteurs et aux investigateurs pour les essais cliniques des médicaments, B.O. No. 87-32 bis; Ministère des Affaires Sociales et de l'Emploi, Ministère Chargé de la Santé et de la Famille, Direction de la pharmacie et du médicament".

Buenas Prácticas Clínicas, recomendaciones a los promotores y a los investigadores de ensayos clínicos de medicamentos, Boletín Oficial No. 87-32 bis; Ministerio de Asuntos Sociales y del Trabajo, Ministerio de la Salud y de la Familia, Dirección de Farmacia y Medicamentos.

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Avis aux promoteurs et aux investigateurs
pour les essais cliniques des médicaments

TEXTE OFFICIEL ET TRADUCTION ANGLAISE

1987

En vente à
Direction des Journaux officiels -
28, rue Devalx, 75727 Paris Cedex 16.

Bulletin officiel
N° 87-32 bis
Prix : 45 F
ISSN 0759-4778

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE L'EMPLOI

MINISTÈRE CHARGÉ DE LA SANTÉ
ET DE LA FAMILLE

*Direction de la pharmacie
et du médicament*

BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Avis aux promoteurs et aux investigateurs
pour les essais cliniques des médicaments

(Non paru au *Journal officiel*)

1987

Texte officiel en langue française, page 1

Traduction anglaise, page 25

SOMMAIRE

PRÉAMBULE

	<i>Pages</i>
1. Définitions de termes	5
2. Responsabilités du promoteur	9
2.1. Choix de l'investigateur	9
2.2. Choix du moniteur	9
2.3. Relations promoteur - investigateur	9
2.3.1. Visites initiales	9
2.3.2. Visites périodiques	10
2.4. Consultation d'un « comité d'éthique »	10
2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables	10
2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés	10
2.7. Archivage	11
2.8. Obligations réglementaires	11
2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service	11
3. Responsabilités de l'investigateur	13
3.1. Avant le début de l'essai	13
3.1.1. Qualification	13
3.1.2. Connaissance des produits étudiés	13
3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes	13
3.1.4. Disponibilité	13
3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements	13
3.1.6. Recrutement des sujets	13
3.1.7. Consentement des sujets	14
3.1.8. Avis d'un « comité d'éthique »	14
3.1.9. Acceptation du contrat	14
3.1.10. Engagement de l'investigateur	14
3.1.11. Constitution de l'équipe	14

Ce fascicule est en vente
à la Direction des Journaux officiels,
26, rue Desaix, 75015 Paris

	Pages
3.2. Pendant l'essai	14
3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes	14
3.2.2. Recueil des données	15
3.2.3. Gestion des produits étudiés	15
3.2.4. Evénements critiques	15
3.2.5. Disponibilité	15
3.3. Après l'essai	15
4. Aspects spécifiques de certains essais	17
4.1. Essai multicentrique	17
4.2. Essai en cabinet médical	17
4.3. Essai sans objectif thérapeutique	18
5. Responsabilités du « comité d'éthique »	19
5.1. Consultation du « comité d'éthique »	19
5.2. Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur	19
6. Contrôle de la qualité	21
6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur	21
6.2. Vérification de la qualité par le promoteur	21
6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle	21

PRÉAMBULE

Les Bonnes Pratiques Cliniques (B.P.C.) sont définies par l'ensemble des dispositions à mettre en place pour assurer à des essais la qualité et l'authenticité de leurs données scientifiques d'une part, et le respect de l'éthique d'autre part.

Ce sont des recommandations de nature évolutive. Elles précisent les responsabilités respectives du promoteur et de l'investigateur, et supposent la mise en place d'un ensemble de contrôles adaptés.

Les Bonnes Pratiques Cliniques s'intègrent dans le système d'assurance de la qualité du médicament, système qui recouvre les phases de développement, de production et de dispensation. Elles visent à renforcer la maîtrise de la qualité des essais cliniques réalisés en France sur le médicament. Elles ne visent pas à apprécier la valeur scientifique intrinsèque d'une étude.

1. DÉFINITIONS DE TERMES

1.1. Système d'assurance de la qualité

L'assurance de la qualité est obtenue par la « mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance en l'obtention de la qualité requise » (*).

Cet ensemble de dispositions est appelé système d'assurance de la qualité.

1.2. Contrôle de la qualité

Tout contrôle est une « vérification de la conformité à des données préétablies, suivie d'un jugement » (*).

La vérification de la conformité d'un essai clinique aux B.P.C. est appelée contrôle de la qualité.

1.3. Promoteur

Le promoteur est un individu ou un organisme qui prend l'initiative de la réalisation d'un essai clinique.

1.4. Investigateur

L'investigateur est le responsable de la réalisation pratique de l'essai proposé par le promoteur, et de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport.

1.5. Moniteur

Le moniteur est une personne choisie et mandatée par le promoteur, chargée d'assurer pour ce dernier le suivi de l'essai. Il sert de lien entre le promoteur et l'investigateur et rend compte de son activité au promoteur.

1.6. Lieu de l'expérimentation

Le lieu de l'expérimentation est un établissement de soins public ou privé, un cabinet médical, ou un centre disposant de l'équipement nécessaire à la réalisation d'essais cliniques, compatible avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité.

1.7. Prérequis

Les prérequis sont constitués par les éléments d'information dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en œuvre de l'essai : données analytiques et galéniques, toxicologiques, pharmacocinetiques, pharmacologiques et cliniques antérieures.

Ils peuvent être présentés sous forme d'un document de synthèse confidentiel, appelé par exemple brochure d'investigation. L'investigateur a toujours la possibilité, outre ce document, d'accéder à l'intégralité des données disponibles.

Ces éléments d'information sont actualisés au fur et à mesure de la progression des travaux.

(*) Association Française de Normalisation (AFNOR).

1.8. Protocole

Document qui définit l'objectif, les conditions de réalisation et le déroulement de l'essai.

1.9. Cahier d'observation (annexe au protocole)

Document destiné à recueillir au fur et à mesure de l'essai, pour chaque sujet, les informations définies par le protocole.

Les informations peuvent être recueillies par tout moyen en garantissant l'édition et la conservation, et permettant le contrôle de qualité.

1.10. Documents de levée d'anonymat (annexe au protocole)

Pour les essais réalisés en double insu, une procédure de levée d'anonymat doit être prévue afin de connaître, dans certains cas d'urgence, la nature du traitement attribué à l'un des sujets. Les documents de levée d'anonymat sont conservés dans des enveloppes opaques scellées ou par tout autre moyen approprié permettant de préserver le secret. Ces documents doivent être restitués au promoteur en fin d'expérimentation.

1.11. Procédures opératoires (annexe au protocole)

Instructions écrites décrivant les opérations à effectuer, les précautions à prendre et les mesures à appliquer, non détaillées dans le protocole.

1.12. Dossier du malade

Un dossier spécifique (par exemple dossier hospitalier, fiche de consultation...) doit exister pour chaque sujet inclus dans l'essai. Il permet notamment, dans le respect des dispositions réglementant la consultation de ce type de document, de vérifier l'authenticité des informations figurant dans le cahier d'observation et au besoin de les compléter ou de les corriger.

1.13. Produits étudiés

Il s'agit de tout produit étudié dans le cadre d'un essai. Dans les essais comparatifs, le produit pour lequel l'essai est entrepris est comparé à un ou des produits de référence ou à un placebo.

1.14. Lot

Quantité définie d'un produit, obtenue au cours d'un cycle donné de fabrication : la qualité essentielle d'un lot de fabrication est son homogénéité.

1.15. Contrat entre promoteur et investigateur

Ce contrat définit les relations entre le promoteur et l'investigateur ; il comporte :

- des dispositions générales : répartition précise des tâches entre les deux parties, durée prévue pour la réalisation de l'essai, conditions de publication des travaux et dispositions couvrant l'essai sur le plan de la responsabilité civile et de la confidentialité ;
- éventuellement des dispositions autres, notamment financières, qui sortent du cadre des B.P.C.

N.B. - La réalisation d'un essai peut également donner lieu à la conclusion d'autres contrats entre le promoteur et l'établissement de soins, entre le promoteur et d'autres prestataires impliqués dans la mise en œuvre et le suivi de l'essai.

2. RESPONSABILITÉS DU PROMOTEUR

2.1. Choix de l'investigateur

Le promoteur choisit le (ou les) investigateur(s) chargé(s) de la réalisation de l'essai.

2.2. Choix du moniteur

Le promoteur choisit et mandate le (ou les) moniteur(s) chargé(s) d'assurer le suivi de l'essai.

2.3. Relations promoteur - investigateur

Elles s'effectuent par l'intermédiaire du moniteur.

2.3.1. Visites initiales

Préalablement à la mise en place de l'essai, le moniteur rend visite à l'investigateur choisi et, à cette occasion,

- s'assure de :
 - la qualification de l'investigateur ;
 - des moyens de l'investigateur pour mener à bien l'essai demandé en terme de :
 - disponibilité ;
 - recrutement des sujets ;
 - plateau technique et environnement ;
 - la compatibilité de l'essai proposé avec les autres projets de recherche de l'investigateur sur les mêmes types de sujets ;
- remet les prérequis à l'investigateur ;
- reçoit de l'investigateur un document décrivant l'équipe qui participera de près ou de loin à cette étude avec noms et fonctions dans l'essai ;
- communique à chaque investigateur le nom des autres investigateurs qui effectuent des essais sur le même médicament ;
- informe l'investigateur des procédures prévues en cas d'événements critiques et des possibilités de joindre en urgence la (ou les) personne(s) compétente(s) désignée(s) par le promoteur ;
- procède à la discussion détaillée du protocole et de ses annexes avant acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur ;
- recueille toutes les normes et méthodes des examens qui seront pratiqués durant l'essai ;
- vérifie les conditions de stockage des produits étudiés ;
- vérifie l'acceptation écrite des dispositions du contrat par les deux parties ;
- s'assure de l'engagement écrit du promoteur et de l'investigateur à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui les concerne, et à accepter les contrôles prévus.

2.3.2. Visites périodiques

Le moniteur maintient un contact personnel avec l'investigateur en se rendant sur place périodiquement et en réunissant si nécessaire l'équipe participant à l'essai, et s'assure de :

- l'adhérence au protocole et à ses annexes ; il cherche notamment à obtenir le maximum d'informations sur les données manquantes ;
- la conformité des données du cahier d'observation avec le dossier du malade ;
- l'utilisation des produits étudiés selon les dispositions prévues par le protocole ;
- la conservation, en accord avec la réglementation, des données brutes permettant de vérifier les informations portées sur le cahier d'observation (examens biologiques, radiographies...) ;
- l'acceptation écrite par le promoteur et l'investigateur des éventuelles modifications du protocole et de ses annexes.

2.4. Consultation d'un « comité d'éthique »

Le promoteur prend connaissance, avant de débiter l'essai, de l'avis obtenu auprès d'un « comité d'éthique » par l'investigateur.

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à n'accepter aucune modification significative du protocole sans notification au « comité d'éthique ».

2.5. Responsabilités relatives aux effets indésirables

Le promoteur notifie au Système National de Pharmacovigilance les effets indésirables jugés graves dont il a connaissance dans le cadre de l'essai.

Le promoteur informe l'investigateur et le Système National de Pharmacovigilance des effets graves constatés lors d'autres essais simultanés, même effectués à l'étranger.

2.6. Responsabilités relatives aux produits étudiés

Le promoteur est responsable de l'adéquation de la présentation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole.

Un échantillon représentatif de chacun des lots utilisés dans l'essai est conservé pour permettre tout contrôle éventuel.

Le promoteur tient une comptabilité des quantités de produits adressées pour l'essai à l'investigateur avec les numéros de lots correspondants. Il s'assure du devenir de ces produits :

- réception selon les modalités d'approvisionnement établies ;
- conservation dans les conditions prévues par le protocole ;
- utilisation exclusivement dans les limites prévues par le protocole ;
- devenir des produits non utilisés, qui sont soit récupérés, soit détruits par une personne habilitée.

Lorsque le pharmacien de l'établissement de soins est associé à la mise en place de l'essai, il doit disposer d'informations suffisantes.

2.7. Archivage

Le promoteur organise le stockage dans des locaux appropriés des documents suivants :

- prérequis ;
- protocole et annexes ;
- données individuelles ;
- documents de suivi ;
- rapport final ;
- analyses statistiques.

Le matériel archivé est indexé de manière à faciliter un stockage ordonné et une recherche rapide. La durée de conservation est de dix ans après la fin de l'essai.

2.8. Obligations réglementaires

Le promoteur vérifie que les dispositions réglementaires sont respectées.

2.9. Cas particulier : l'organisme prestataire de service

Le promoteur peut déléguer tout ou partie de ses droits et devoirs à un organisme prestataire de service. Cette délégation n'exempte pas le promoteur de sa propre responsabilité.

3. RESPONSABILITÉS DE L'INVESTIGATEUR

3.1. Avant le début de l'essai

3.1.1. Qualification

L'investigateur doit avoir une qualification lui permettant d'assurer la responsabilité de l'essai. Dans le cas particulier où l'investigateur n'est pas réglementairement habilité à recruter des patients, à prescrire une thérapeutique, à dispenser des soins et à assurer une surveillance clinique, il doit recourir à la participation d'une personne habilitée.

Il est tenu compte dans la définition de l'aptitude à pratiquer des essais cliniques de la formation initiale de l'investigateur, de son expérience professionnelle, de sa participation à des essais cliniques antérieurs. Un curriculum vitae reprenant ces différents éléments est demandé par le promoteur.

3.1.2. Connaissance des produits étudiés

L'investigateur prend connaissance des prérequis et demande au promoteur toute information ou précision complémentaire qu'il juge utile.

Il vérifie par ailleurs l'adéquation des produits étudiés à l'usage prévu par le protocole (conditionnement, date de péremption) et les conditions de stockage.

3.1.3. Connaissance du protocole et de ses annexes

L'investigateur concourt à l'élaboration, avec le promoteur, du protocole et de ses annexes (cahiers d'observation, documents de levée d'anonymat...) avant de les accepter par écrit.

3.1.4. Disponibilité

La disponibilité de l'investigateur et de son équipe doit être compatible avec la réalisation de l'essai. L'investigateur s'assure notamment que l'essai proposé ne sera pas perturbé par d'autres essais éventuels.

3.1.5. Adéquation des locaux et des équipements

L'investigateur organise les structures techniques dont il dispose pour assurer, en fonction de la nature de l'essai :

- la mise en place de circuits spécifiques à l'essai (pour les sujets, les prélèvements...);
- la sécurité des sujets, en particulier dans les situations d'urgence;
- le stockage des lots de produits dans un lieu bien défini, garantissant leur bonne conservation et leur inaccessibilité à des tiers;
- l'archivage des documents pendant la durée de l'essai, et après l'essai.

3.1.6. Recrutement des sujets

Préalablement à la signature du protocole, l'investigateur s'assure qu'il pourra disposer d'un recrutement de sujets suffisant pour garantir le bon déroulement de l'essai.

Lors du recrutement, l'investigateur doit être particulièrement vigilant sur l'existence d'éléments de nature à perturber l'essai, par exemple :

- impossibilité de suivi des sujets (sujet résidant à grande distance du lieu de l'essai) ;
- inaptitude de certains sujets à suivre les contraintes du protocole (barrière linguistique, intellectuelle...) ;
- interférences possibles (médecins traitants, autres centres hospitaliers...).

3.1.7. Consentement des sujets

L'investigateur s'engage à recueillir le consentement des sujets. Il précise clairement le contenu de l'information donnée aux sujets et les modalités du recueil de leur consentement.

En cas d'essai sans objectif thérapeutique direct pour le sujet, le consentement est normalement recueilli par écrit.

3.1.8. Avis d'un « comité d'éthique »

L'investigateur saisit le « comité d'éthique » et en communique l'avis au promoteur.

3.1.9. Acceptation du contrat

Après discussion du projet de contrat avec le promoteur, l'investigateur exprime son accord par écrit.

3.1.10. Engagement de l'investigateur

L'investigateur s'engage par écrit à se conformer aux Bonnes Pratiques Cliniques en ce qui le concerne ; il accepte notamment les visites périodiques du moniteur et ce qu'elles impliquent. Il accepte également le principe d'un contrôle par les autorités de tutelle.

3.1.11. Constitution de l'équipe

Pour l'ensemble du personnel assurant la continuité des services de soins (jour, nuit, garde) l'investigateur :

- définit par écrit les rôles respectifs des différents membres de l'équipe impliquée dans l'essai en fonction de leur qualification ;
- s'assure que le personnel est informé du protocole en cours, et a bien compris les fonctions qu'il doit remplir dans le cadre de l'essai ;
- prend en charge la formation nécessaire à ces fonctions ;
- désigne la (ou les) personne(s) spécifiquement chargée(s) de la gestion administrative de l'essai ;
- s'assure que les autres départements ou services impliqués dans la réalisation pratique de l'essai sont informés de la mise en œuvre de l'étude et détermine avec eux des procédures opératoires spécifiques.

3.2. Pendant l'essai

3.2.1. Respect du protocole et de ses annexes

L'investigateur s'assure que le protocole et ses annexes sont scrupuleusement suivis, notamment lorsque d'autres services sont impliqués dans l'essai. Un répertoire des procédures opératoires est conservé.

L'investigateur discute des éventuelles modifications de l'ensemble de ces documents avec le promoteur avant de les accepter par écrit. Lorsque ces modifications sont jugées significatives, l'investigateur les notifie au « comité d'éthique ».

3.2.2. Recueil des données

L'investigateur veille à la qualité du recueil des données dans les cahiers d'observation.

Les données obtenues au cours de l'essai sont enregistrées directement selon la chronologie prévue, de façon lisible et indélébile. Toute modification des données brutes est datée, signée et motivée. L'enregistrement original ne doit pas être masqué.

Les données entrées sur support magnétique doivent être convenablement identifiées. Leurs éventuelles modifications répondent aux procédures définies pour un support papier.

L'investigateur transmet les bordereaux éventuellement requis selon les modalités prévues par le protocole.

3.2.3. Gestion des produits étudiés

L'investigateur gère le stock de produits, éventuellement en relation avec le pharmacien de l'établissement si l'essai se déroule dans un établissement de soins.

3.2.4. Evénements critiques

L'investigateur informe le plus rapidement possible le promoteur de tout événement critique survenant au cours de l'essai. Les décisions cliniques individuelles concernant les événements critiques non prévus par le protocole relèvent de la seule responsabilité de l'investigateur. Si ces événements entraînent une modification significative du protocole, cette modification est notifiée au « comité d'éthique ».

Toute levée d'anonymat est signalée et motivée par l'investigateur. Elle doit rester une procédure exceptionnelle.

3.2.5. Disponibilité

L'investigateur ménage le temps nécessaire pour les visites de contrôle de qualité effectuées au cours de l'essai, et les réunions préalables à la rédaction du rapport final.

3.3. Après l'essai

L'investigateur s'assure du devenir de l'ensemble du matériel (documents, produits, équipements...) relatif à l'essai, en accord avec le promoteur. Les données brutes sont conservées pendant dix ans par l'investigateur.

Chaque investigateur date et signe le rapport final ce qui implique qu'il accepte la responsabilité de la validité des données et confirme qu'elles ont été obtenues conformément aux principes des Bonnes Pratiques Cliniques. Les responsables de l'analyse des résultats signent également le rapport final.

Les corrections et additions à un rapport final doivent être apportées sous forme d'amendement motivé, signé et daté par le ou les investigateurs.

L'analyse statistique des données peut être assurée ou commanditée par le promoteur ou l'investigateur.

4. ASPECTS SPÉCIFIQUES DE CERTAINS ESSAIS

4.1. Essai multicentrique

Un essai multicentrique est un essai réalisé simultanément par plusieurs investigateurs travaillant dans des centres différents avec des méthodes identiques et selon un protocole commun, dans le but de réunir plus rapidement des données pour une analyse globale aboutissant à la rédaction d'un rapport commun et unique.

Un essai multicentrique nécessite de mettre en place un système de coordination pour animer et contrôler la mise en œuvre et le déroulement de l'essai. En effet, certaines étapes sont rendues plus complexes :

- élaboration, discussion et acceptation écrite du protocole et de ses annexes par tous les investigateurs, (lorsque des investigateurs sont recrutés à la suite de la défection de certains centres, l'élaboration conjointe du protocole n'est pas toujours réalisable) ;
- organisation des réunions préalables et intermédiaires ;
- mise en place de l'étude ;
- préparation ou contrôle de la randomisation, du conditionnement des produits destinés à l'essai ;
- formation des investigateurs au même protocole ;
- standardisation des méthodes d'évaluation ;
- centralisation des données ;
- contrôle de l'adhérence au protocole ;
- rédaction du rapport final.

Il peut être utile par ailleurs de disposer d'un comité de surveillance, interlocuteur du « comité d'éthique » auquel il notifie ses décisions. Ce comité de surveillance discute d'éventuelles modifications du protocole, rend des arbitrages concernant le suivi, la poursuite de l'essai, l'interprétation des résultats. Ses membres sont habituellement extérieurs à la structure de coordination.

4.2. Essai en cabinet médical

Effectué en médecine générale ou en médecine spécialisée, cet essai est habituellement multicentrique.

Il peut être entrepris pour tout type d'essai réalisable en médecine ambulatoire ; s'agissant d'un essai en cabinet médical, l'investigateur doit cependant être particulièrement vigilant sur certaines de ses obligations :

- disposer des moyens nécessaires à la réalisation de l'essai ;
- s'engager à accepter les contraintes de l'essai ;
- présenter une disponibilité et des possibilités de recrutement compatibles avec la réalisation de l'essai.

Toutes les dispositions décrites dans les chapitres généraux sont compatibles avec la réalisation d'un essai en cabinet médical.

4.3. Essai sans objectif thérapeutique

Il s'agit de tout essai destiné à améliorer la connaissance du produit, sans qu'un objectif thérapeutique direct soit recherché pour le sujet participant.

Une attention particulière doit être portée sur les points suivants :

- nécessité d'une compétence spécifique de l'investigateur ;
- conditions nécessaires et suffisantes d'installation des locaux permettant d'assurer la sécurité des sujets participants ;
- modalités et procédures de recrutement des sujets participants et notamment évaluation de la qualité de « volontaire sain » ;
- conditions d'indemnisation des sujets ;
- consentement des sujets, normalement par écrit.

5. RESPONSABILITÉS DU « COMITÉ D'ÉTHIQUE »

5.1. Consultation du « comité d'éthique »

Les « comités d'éthique » (*) sont saisis par les investigateurs. Ils ont un rôle consultatif.

5.1.1. Au cours d'un examen initial

L'essai ne peut débuter qu'après avis du dit comité dans des délais précis, prévus dans son règlement intérieur ; cet avis porte sur :

- l'appréciation de la qualification de l'investigateur pour l'essai projeté, et l'adéquation des moyens dont il dispose ;
- la pertinence générale du protocole soumis par l'investigateur ;
- l'adéquation entre l'objectif de l'essai, ses risques potentiels et les désagréments liés aux modalités prévues par le protocole ;
- l'information destinée aux sujets ou à leurs parents ou tuteurs ainsi que les modalités de recueil du consentement. Dans les cas exceptionnels où le consentement ne peut être obtenu, les raisons doivent en être fournies ;
- l'existence d'une assurance couvrant la responsabilité civile de l'investigateur et du promoteur.

5.1.2. En cours d'essai, en cas d'éléments nouveaux significatifs

Le « comité d'éthique » est saisi lorsque des éléments nouveaux entraînent une modification significative du protocole ou sont susceptibles de remettre en cause l'avis donné initialement.

5.2. Echanges entre « comité d'éthique » et investigateur

Le « comité d'éthique » transmet par écrit les avis émis à l'investigateur. La correspondance avec l'investigateur et les documents de base soumis sont conservés pendant une période de dix ans suivant la date du rapport final.

(*) Le terme « comités d'éthique » a été retenu en raison de son emploi dans le langage courant et dans la littérature ; il ne saurait préjuger de leur nature administrative ni de l'étendue de leurs compétences.

6. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

Le contrôle de la qualité mis en place permet de s'assurer que l'essai clinique est bien réalisé conformément aux principes de B.P.C. Il se situe à trois niveaux.

6.1. Vérification de la qualité par l'investigateur

L'investigateur, responsable de la réalisation pratique de l'essai, s'assure de la qualité du travail de l'équipe, notamment en ce qui concerne le respect du protocole et de ses annexes, le recueil des données, la gestion des produits étudiés.

6.2. Vérification de la qualité par le promoteur

Ce contrôle est effectué par une ou plusieurs personnes (éventuellement par le moniteur), ou par un organisme prestataire de services, ou par toute autre structure désignée par le promoteur, à condition qu'en soient exclus les investigateurs de l'essai. Il est important que la nature et la fréquence des contrôles fassent l'objet d'un consensus entre l'investigateur et le promoteur.

Ce contrôle a pour objet de vérifier, notamment par des visites régulières, les moyens et conditions de réalisation de l'essai, et d'évaluer en conséquence la qualité et la fiabilité des données et informations transmises au promoteur. Les comptes rendus de ces visites doivent être conservés.

Le promoteur et l'investigateur doivent être tenus informés, périodiquement et en tant que de besoin, des conclusions de ces visites et des actions correctives éventuelles à effectuer.

Une attestation de conformité aux B.P.C. est incluse dans le rapport final.

6.3. Vérification de la qualité par les Autorités de tutelle

Le contrôle de la conformité aux B.P.C. est effectué par des médecins et des pharmaciens inspecteurs de la Santé. Il peut être déclenché soit de façon aléatoire, soit pour des motifs liés aux différents intervenants, soit pour répondre à des interrogations sur l'essai lui-même.

D. 5. G R E C I A.

TEXTO 1.

Decisión Ministerial (No. A6/10983/84) de 12 de diciembre de 1984, sobre Ensayos Clínicos, República Helénica, Ministerio de Salud y Bienestar, Organización Nacional de Medicamentos (E.O.F.), Atenas, 12 de diciembre de 1984 (Boletín Oficial, 20 de diciembre de 1984). (versión original en griego y en inglés)

HELLENIC REPUBLIC

MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

Athens, December 12, 1984

NATIONAL DRUG ORGANISATION OF GREECE (E.O.F.)

MINISTERIAL DECISION

SUBJECT: "CLINICAL TRIALS OF DRUGS"

ARTICLE 1. AIMS

The guidelines that follow concern the general and specific prerequisites for the protection of human beings during clinical trials of drugs and the terms under which the latter must be conducted.

ARTICLE 2. DEFINITIONS

Under the term "drug" is meant any substance or preparation which may be administered to human beings in order to prevent, diagnose, alleviate or cure disease or symptoms of disease, or modificate the physiological functions for the patient's benefit. Under the term "clinical trials" is meant systematic studies in humans in order to reveal or verify the effects and/or adverse reactions of drugs (pharmacodynamics) and studies of the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs (pharmacokinetics). They are usually classified in phases, from I to IV, even though a clear distinction between them is not always feasible.

- "Phase I" covers the first trials of a new drug in man, which are short term and involve a small number of healthy volunteers or patients for which the drug is intended. The subjects must be of age, in good mental health and not suffering from any disease which might affect the results of the trial.

The aim is to make a preliminary evaluation of the pharmacological properties of the drug in man (pharmacodynamics, pharmacokinetics, tolerance).

- "Phase II" covers pilot studies which are usually open trials in a limited number of patients for which the drug is intended and their aim is to make a preliminary evaluation of the drug's therapeutic effect and to determine the appropriate dosage range.

- "Phase III" covers a wider range of trials designed for determining the therapeutic effect of the drug and, as far as possible, the pattern and the frequency of adverse reactions. In most cases it is necessary to compare the drug in question with accepted methods of treatment or with the other control group procedures.
- "Phase IV" consists of trials on the accepted indications of the drug, after the marketing authorisation has been granted.

ARTICLE 3. GENERAL PROVISIONS

1. Clinical trials of drugs can be undertaken only when;
 - a. The possible adverse reactions are medically acceptable in light of the expected benefit of the drug for the patient.
 - b. Persons that are going to participate in the clinical trial have previously given their consent after having been fully informed by a physician about the possible risks involved.
 - c. Participants in the trial are not interned in rehabilitation establishments or jails.
 - d. The clinical trial takes place in a medical care establishment which possesses all the required equipment and by medical doctors who are experienced in clinical trials.
 - e. The drugs under trial has previously been subjected to full pharmacological and toxicological studies.
 - f. The conclusions drawn from the pharmacological-toxicological studies have been submitted to E.C.F.
 - g. The doctor responsible for the trial has been informed by the investigator responsible for the pharmacological-toxicological studies about the conclusions drawn and the possible risks of the trial.
 - h. In case of death or harm done to the health of a subject during the clinical trial, special insurance has been provided according to paragraph 3 of this article.
2. The consent as per article 3, paragraph 1, item b. is valid only if the person giving it:
 - a. Is capable of and in a position to understand the aim, purpose and the possible risks of the clinical trial and can reach a decision accordingly.
 - b. He has personally given his consent in writing.
Consent can be withdrawn at any time.

3. The insurance as per paragraph 1, item h. of this article is provided by an insurance company, which is located in the area covered by this ministerial decision, and in favour of the person at risk from the clinical trial. The amount of the insurance must be in proportion with the possible risk and in cases of death or permanent incapacity rises at least to the amount of 15 million drachmas.
4. In case of a minor, paragraphs 1-3 of this article apply as follows:
 - a. The drug must be intended for the diagnosis or prevention of diseases that affect minors.
 - b. According to medical knowledge the conduct of the clinical trial to adults does not permit conclusions to be drawn.
 - c. Consent is given by the legal guardian of the minor. This is only valid if the guardian has been fully informed by the doctors as to the aim purpose and possible risks of the clinical trial.
As long as the minor is in position to understand the nature of the clinical trial, his own written consent is also required.

ARTICLE 4. SPECIAL CONSIDERATIONS (PROVISIONS)

In case that the clinical trials are carried out in patients for whose treatment the drug is intended, the regulations of article 3, paragraphs 1-3 are modified as follows:

- a. The clinical trial can be carried out as long as the use of the drug in question, according to medical knowledge, is expected to save the life of the patient, restore his health, or alleviate the symptoms of his disease.
- b. The clinical trial can also be carried out in mentally incompetent persons.
- c. In cases where a person of limited mental capacity is in position to realize the aim, purpose and risks of the clinical trial, his consent as well as that of his legal guardian is required.
- d. The consent of the legal guardian is valid only when he has been fully informed by the doctor as to the aim, purpose and risks of the clinical trial. Consent can be withdrawn as per article 3, paragraph 2 of this ministerial decision. If the drug is to be administered without delay in order to save the life, restore the health or alleviate the symptoms of the patient and the required consent of the legal guardian cannot be promptly obtained, this is not considered necessary.
- e. The consent of the patient or his legal representative is valid if it is given orally to the physician treating the patient and in the presence of a witness.
- f. Detailed information and the patient's consent are not required in particularly severe cases when this might endanger the result of

ARTICLE 5. EXCEPTIONS

Articles 3 and 4 do not apply in cases where the drug already possesses a marketing authorisation and will be used for approved indications and within the approved dosage range.

ARTICLE 6. CLINICAL TRIALS IN PREGNANT WOMEN

Clinical trials in pregnant women can be carried out when:

- a. The drug in question is intended for the diagnosis or prevention of diseases that affect pregnant women or the fetus.
- b. According to medical knowledge the clinical trial does not endanger the fetus.
- c. According to medical knowledge the clinical trial will provide adequate results only when it is carried out in pregnant women.
- d. The pregnant women will be informed in the presence of a gynecologist and a pediatrician of her choice.

ARTICLE 7. GRANTING OF PERMISSION

1. The clinical trial can be carried out only after permission has been granted by E.O.F , unless it concerns drugs already having a marketing authorisation not intended for new indications or higher dosage range, or if the clinical trial is not aimed at determining adverse reactions and if it is not intended for long term administration to a large number of patients.
2. In order to obtain permission to conduct a clinical trial, application is submitted to E.O.F by the physician or dentist responsible for the trial. In cases where the trial will be performed in collaboration with the holder of the marketing authorisation he, or his authorized representative, signs the application. The application is also signed by the director of the research or clinical unit where the trial will take place.
3. The following are to be submitted along with the application:
 1. Decision of acceptance of the clinical trial by the Board of Directors of the Hospital or, the respective Board of the Establishment.
 2. The trial protocol according to article 6 of this ministerial decision.
 3. Detailed description of the drug undergoing trial (chemical, pharmaceutical, toxicological and clinical).
 4. Adequate documentation (bibliographical data).
 5. Copies of the texts intended for written information of the participants and the health personnel of the research or clinical unit.

ARTICLE 8. PROTOCOL

1. The protocol must provide the following information:
 1. Adequate justification of the purpose of the clinical trial.
 2. Description of the type of trial (controlled, open), trial design (parallel groups, crossover technique), the technical part (simple blind, double blind) and the randomization of material (method and procedure).
 3. Description of patient material and the criteria for their inclusion or exclusion.
 4. The number of patients that will participate and a justification thereof (statistical considerations).
 5. The route of administration, dosage, dosage interval, duration of treatment.
 6. Control groups and control treatment (placebo, other therapy etc).
 7. Other drugs that might be given concurrently.
 8. Description of methods of measurement and evaluation of results.
 9. The clinical and laboratory tests, pharmacokinetic analysis etc. that will be carried out.
 10. Methods of recording adverse reactions and provisions for dealing with complications.
 11. Procedure of maintaining records of patients or volunteers participating in the trial and data for their follow up. These records must be available to E.O.F at any time.
 12. Information about the location of the trial code and how it can be broken in case of emergency.
 13. Measures of insuring patient compliance to instructions and to proper handling of drugs. Reporting of the manner these will be insured.
 14. Description of the method of evaluation of results (statistical) and reporting of patients ~~that withdraw~~ from the trial.
 15. The manner of informing patients about the trial.
 16. Information of how the hospital personnel that will participate in the trial will be notified about the usage and administration of drugs.
 17. Time schedule of the trial.
 18. Ethical considerations relative to the control (group receiving the consent).
- The protocol must be submitted to E.O.F in Greek.

ARTICLE 9. FOLLOW UP

1. As long as permission has been granted according to article 7, paragraph 1 of this ministerial decree, the performance of the clinical trial is followed up and checked by E.O.F.
2. E.O.F. may ask for modification of the protocol and/or interruption of the trial. The reason for this decision should be stated in writing.

ARTICLE 10. LABELLING OF DRUGS AND PLACEBO

The drug containers and placebos that are intended for clinical trials must bear the following labelling data:

1. a label with the writing "for clinical trial only",
2. the name or code number of the drug,
3. the batch number,
4. the name of the manufacturer,
5. the name of the investigator responsible for the trial,
6. the route of administration,
7. the dosage,
8. any special conditions of storage,
9. expiration date,
10. any technical instructions for its use, if required.

ARTICLE 11. REPORTS ON ADVERSE REACTIONS

In case of any serious adverse reactions the investigator responsible for the trial must immediately notify E.O.F.

ARTICLE 12. ALTERATIONS OF PLANNING

In case that an alteration in the protocol is planned or when the trial will not take place or is interrupted, the investigator in charge must notify E.O.F. in writing and report the reasons for the alteration.

ARTICLE 13. FINAL REPORT

On completion of the study, the person in charge is required to communicate to E.O.F. a report stating the results and the adverse reactions observed, irrespective of whether they will be announced or published.

ARTICLE 14. DRUGS

E.O.F grants permission for import or manufacture of a drug intended for clinical trials only when permission for the trial has already been obtained. The drugs under trial and the placebos are under the responsibility of the chief pharmacist and the pharmaceutical section of the medical care establishment conducting the trial.

ARTICLE 15. RESPONSIBILITY

Responsibility for the clinical trial rests with all persons that sign the application for it according to article 7, paragraph 2 of this ministerial decision.

This decision shall be published in the Government Gazette.



ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΑΘΗΝΑ
20 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 1984

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΦΥΛΛΟΥ
886

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

- Καθορισμός εξόδων παράστασης των δημάρχων, αντιδημάρχων και προέδρων Κοινοτήτων για το έτος 1985. 1
- Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου. ... (2)
- Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την απόδειξη του ποσοστού αναπηρίας από θανατηφόρα καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία και διαδικασία διαπίστωσης αυτής. ... 3
- Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την αναγνώριση της συνδρομής των προϋποθέσεων παροχής των ειδικών μειώσεων των εισοδημάτων από μισθωτές υπηρεσίες και από ελεύθερα επαγγέλματα. ... 4
- Συντρέχουσα αρμοδιότητα Οικονομικού Εφόρου, για τη διενέργεια ελέγχου στη φορολογία εισοδήματος και τα λοιπά συναφή φορολογικά αντικείμενα. ... 5
- Πρωτογενή εισαγωγή κρυμμένων μεταφορικών μέσων ιδιωτικής χρήσης και προσωπικών ειδών. ... 6
- Ανατίθεση Διοικητικού Σμύθου Διεύθυνσης Λαχανοπωρίας Θεσσαλονίκης. ... 7
- Σύσταση στο Υπουργείο Εργασίας Προαίτιου Επιμελητών και Πληροφόρησης Πολιτών (ΓΕΠΟ). ... 8
- Αντικαταστάσεις και τροποποιήσεις του Κανονισμού περί προϋποθέσεων παροχής κατοικίας και δανείων υπό του Ο.Ε.Κ. ... 9
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 14.11.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους αμοιβής και εργασίας των εργατοτεχνιτών - τριών στα εργοστάσια, εργοτάξια τοιμοτολίδων, τσιμεντοκαλόνων, γυφίνων και μετώπων όλης της Χώρας. ... 10
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 6.12.84 Σ.Σ.Ε. περί των όρων αμοιβής και εργασίας των μελών της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Εργαζομένων εις ΜΟΜΑ και μονάδες αρμοδιότητας ΣΥΚΕΙΑ. ... 11
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 146/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους αμοιβής και εργασίας των εργατοτεχνιτών γκαράζ και πρατηρίων δρομολόγησης Αθηνών - Πειραιώς - Περιχώρων. ... 12
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 145/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους αμοιβής και εργασίας των εργατοτεχνιτών - τριών, Γλυττοποιίας, Δερματινών και πλαστικών ειδών και ειδών ταξιδιού όλης της Χώρας. ... 13

- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 11.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους αμοιβής και εργασίας με σχέση Ι.Δ. προσωπικού στα λαφάρια, καθαριστήρια, σιδηροδρομικά, στεγνωτήρια, πλυντήρια κλπ. του Δημοσίου, ΝΠ.Δ.Δ. και ΟΤΑ. ... 14
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 10.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους αμοιβής και εργασίας των ηλεκτρονικών του Πολεμικού Ναυτικού. ... 15
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 10.12.84 Σ.Σ.Ε. για τους όρους αμοιβής και εργασίας του εργατοτεχνικού και υπαλληλικού προσωπικού Πολεμικού Ναυτικού. ... 16
- Δημοσίευση στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως της από 6.12.84 Σ.Σ.Ε. συμπληρωματική της από 24.5.84 για τους όρους αμοιβής και εργασίας Ι.Δ. απρόσταν χρόνου τεχνιτών και υπαλλήλων του ΚΕΜΑ Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων. ... 17
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 149/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους αμοιβής και εργασίας των εργατοτεχνιτών κοπής, διακόσμησης και τοποθέτησης οαλσπινίων Αθηνών, Πειραιώς, Περιχώρων. 18
- Κήρυξη εκτελεστής της αριθ. 147/84 αποφάσεως του Π.Δ.Δ. Αθηνών, που αφορά τους όρους αμοιβής και εργασίας των πυρκαγιών εργοτηρών Μεταλλείων λόγω Μίσθης Εκπαίδευσης όλης της Χώρας. ... 19
- Προσθήκη παρ. 4, στο τέλος του άρθρου 10 του Καταστατικού του Ταμείου Αρωγής Υπαλλήλων Αστυνομίας Πόλεων. ... 20
- Διορισμός Μελών Διοικητικών Δραστηριοτήτων Στρατιωτικών Επιτάξεων. ... 21

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. 91.001

(1)

Καθορισμός εξόδων παράστασης των δημάρχων, αντιδημάρχων και προέδρων Κοινοτήτων για το έτος 1985.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 111 παρ. 2 του δημοτικού και κοινοτικού καώτα (Ν. 1065 1930) όπως τροποποιήθηκαν με το άρθρο 29 παρ. 1 του Ν. 1416/84.

2. Την γνώμη του διοικητικού συμβουλίου της Κεντρικής Ένωσης Δήμων και Κοινοτήτων Ελλάδος που διατυπώθηκε στην 83/1984 απόφασή του.

3. Την 74721/19.10.1984 κοινή απόφαση των Πρωθυπουργού και Υπουργού Εσωτερικών με την οποία μεταβίβαστηκαν αρμοδιότητες στους Υφυπουργούς Εσωτερικών που δημοσιεύθηκε στο ΦΕΚ 744/22.10.1984 τεύχος Β', αποφασίζουμε :

Καθορίζουμε τα έξοδα παράστασης, που δικαιούνται να εισπράττουν οι δήμαρχοι, οι αντιδήμαρχοι και οι πρόεδροι κοινοτήτων για το έτος 1985 ως κατωτέρω :

α) οι δήμαρχοι και οι πρόεδροι κοινοτήτων

Πραγματοποιούντα τακτικά έσοδα κατά το έτος 1984

		Ποσά εξόδων παράστασης	
μέχρι		100.000	47.000
από	100.001 »	150.000	53.000
»	150.001 »	200.000	65.000
»	200.001 »	300.000	88.000
»	300.001 »	400.000	150.000
»	400.001 »	500.000	170.000
»	500.001 »	600.000	185.000
»	600.001 »	750.000	202.000
»	750.001 »	1.000.000	212.000
από	1.001.001 »	1.250.000	228.000
»	1.250.001 »	1.500.000	245.000
»	1.500.001 »	1.750.000	265.000
»	1.750.001 »	2.000.000	290.000
»	2.000.001 »	2.500.000	310.000
»	2.500.001 »	3.000.000	330.000
»	3.000.001 »	4.000.000	350.000
»	4.000.001 »	5.000.000	400.000
»	5.000.001 »	7.000.000	450.000
»	7.000.001 »	8.500.000	500.000
»	8.500.001 »	10.000.000	550.000
»	10.000.001 »	12.500.000	620.000
»	12.500.001 »	15.000.000	650.000
»	15.000.001 »	20.000.000	680.000
»	20.000.001 »	25.000.000	700.000
»	25.000.001 »	30.000.000	720.000
»	30.000.001 »	35.000.000	740.000
»	35.000.001 »	40.000.000	760.000
»	40.000.001 »	45.000.000	780.000
»	45.000.001 »	50.000.000	800.000
»	50.000.001 »	60.000.000	830.000
»	60.000.001 »	70.000.000	860.000
»	70.000.001 »	80.000.000	890.000
»	80.000.001 »	90.000.000	910.000
»	90.000.001 »	100.000.000	930.000
»	100.000.001 »	120.000.000	950.000
»	120.000.001 »	140.000.000	970.000
»	140.000.001 »	160.000.000	990.000
»	160.000.001 »	180.000.000	1.010.000
»	180.000.001 »	200.000.000	1.030.000
»	200.000.001 »	250.000.000	1.060.000
»	250.000.001 »	300.000.000	1.080.000
»	300.000.001 »	350.000.000	1.100.000
»	350.000.001 »	400.000.000	1.130.000
»	400.000.001 »	450.000.000	1.160.000
»	450.000.001 »	500.000.000	1.200.000
»	500.000.001 »	700.000.000	1.250.000
»	700.000.001 »	1.000.000.000	1.350.000
»	1.000.000.001 »	2.000.000.000	1.400.000
»	2.000.000.001 και πάνω		1.500.000

β) Οι αντιδήμαρχοι εισπράττουν το 50 % των εξόδων παράστασης του δημάρχου.

Η παρούσα κοινοποιείται σε όλες τις Νομαρχίες και τα Διαμερίσματα Νομαρχίας Αττικής (Δ/νσεις Εσωτερικών) καθώς και τα Επαρχεία της Χώρας για ενημέρωση των δήμων και κοινοτήτων της περιφέρειάς τους.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 19 Δεκεμβρίου 1984

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΜΙΛΤΙΑΔΗΣ ΠΑΠΑΓΓΕΡΜΑΝΟΥ

Αριθ. Α6/10983/1

(2)

Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις συνδυασμένες διατάξεις των άρθρων 2 (παρ. 2α) 3 παρ. 1β, 2γ και 5), 14 (παρ. 4) και 31 (παρ. 2) του Νόμου 1316/83 «Ίδρυση, οργάνωση και αρμοδιότητες του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ)...» (Φ.Ε.Κ. 3/11.1.1983 τ.Α').

2. Την απόφαση αριθ. Υ. 188/83 (Φ.Ε.Κ. 248/13.5.83 τ.Β') «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στους Υφυπουργούς Υγείας και Πρόνοιας».

3. Το έγγραφο του Ε.Ο.Φ. αριθ. 34744/2.11.84, μαζί με τη σχετική πράξη - πρόταση του Διοικητικού Συμβουλίου αυτού, αριθ. 0 - 861/20/24.10.84 (Θέμα : Θ - 114), αποφασίζουμε :

Καθορίζουμε τ' ακόλουθα για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και την προστασία του ανθρώπου :

Άρθρο 1.

Σκοποί

Οι διατάξεις που ακολουθούν αναφέρονται στις γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων και τους όρους διεξαγωγής τους.

Άρθρο 2.

Ορισμοί

Με τον όρο «φάρμακα» νοούνται εδώ ουσίες ή παρασκευάσματα που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο με σκοπό την πρόληψη, τη διάγνωση, την ακούφιση ή τη θεραπεία μιας αρρώστιας ή των συμπτωμάτων της, ή την τροποποίηση οργανικών λειτουργιών προς όφελός του. Με τον όρο «κλινικές δοκιμές» νοούνται συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους για την αξιολόγηση ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων αντιδράσεων από φάρμακα (φαρμακοδυναμική) καθώς και μελέτες της απορρόφησης της κατανομής, του μεταβολισμού και της απομάκρυνσής τους (φαρμακοκινητική). Ταξινομούνται συνήθως σε φάσεις από I μέχρι IV, παρά το ότι ο ακριβής διαχωρισμός με αξύ τους δεν είναι πάντα εφικτός.

Η «φάση I» αποτελεί τις πρώτες δοκιμές ενός νέου φαρμάκου στον άνθρωπο, που είναι βραχυχρόνιες και περιλαμβάνουν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών ή αρρώστων για τους οποίους προορίζεται. Πρέπει να είναι ενήλικοι, σε καλή διάθεση κατάστασης, και να μην πάσχουν από άλλη αρρώστια που θα μπορούσε να επηρεάσει τα αποτελέσματα της δοκιμής. Πρόκειται για μία προκαταρκτική εκτίμηση των φαρμακολογικών ιδιοτήτων στον άνθρωπο (φαρμακοδυναμική, φαρμακοκινητική, ανεκτότητα).

Η «φάση II» περιλαμβάνει μελέτες - οδηγούς. Είναι συνήθως ανοιχτές δοκιμές σε μικρό αριθμό αρρώστων για τους οποίους προορίζεται το φάρμακο, και αποσκοπούν σε μια πρώτη εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της δυστοξίας.

Η «φάση III» περιλαμβάνει ευρύτερες δοκιμές για τη διαπίστωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και επίσης, όσο είναι κατά τη φάση αυτή δυνατό, του τύπου και της συχνότητας των ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Στις περισσότερες

περιπτώσεις είναι απαραίτητη μια σύγκριση με γνωστές μεθόδους θεραπείας ή άλλες ομάδες ελέγχου.

Η «ρίση IV» περιλαμβάνει δοκιμές για τις αποδεκτές ενδείξεις του φαρμάκου, μετά την έγκριση της κυκλοφορίας του.

Άρθρο 3.

Γενικές προϋποθέσεις

1. Κλινικές δοκιμές φαρμάκων μπορούν να διεξαχθούν μόνο, όταν :

α) Οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την κλινική δοκιμή είναι ιατρικώς αποδεκτές, στο πλαίσιο της προβλεπόμενης ωφέλειας του φαρμάκου για τον άνθρωπο.

β) Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή έχουν δώσει προηγουμένως και μετά πλήρη ενημέρωση από γιατρό για τους ενδεχόμενους κινδύνους της δοκιμής τη συγκατάθεσή τους.

γ) Τα πρόσωπα στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί η κλινική δοκιμή δεν είναι έγκλειστοι σωφρονιστικών ιδρυμάτων.

δ) Η κλινική δοκιμή διενεργείται σε κέντρο που διαθέτει τα απαιτούμενα μέσα, από γιατρούς, οι οποίοι έχουν επαρκή πείρα σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων.

ε. Το φάρμακο που πρόκειται να δοκιμασθεί έχει προηγουμένως υποβληθεί σε πλήρη φαρμακολογικό και τοξικολογικό έλεγχο.

στ) Τα στοιχεία του φαρμακολογικού - τοξικολογικού ελέγχου έχουν υποβληθεί στον Ε.Ο.Φ.

ζ. Ο υπεύθυνος της κλινικής δοκιμής έχει ενημερωθεί από επιστήμονα υπεύθυνο για τον φαρμακολογικό ή τον τοξικολογικό έλεγχο, σχετικά με τα αποτελέσματα του ελέγχου και τους ενδεχόμενους κινδύνους από την κλινική δοκιμή.

η) Για περιπτώσεις θανάτου ή βλάβης της υγείας ενός ανθρώπου κατά τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής έχει προβλεφθεί ειδική ασφάλιση κατά τις διατάξεις της παρ. 3 αυτού του άρθρου.

(2) Η συναίνεση κατά το άρθρο 3 παρ. 1 στοιχείο β' ισχύει μόνο, εφόσον το πρόσωπο που τη χορηγεί :

α) Είναι ικανό προς δικαιοπραξία και σε θέση να αντιληφθεί την ουσία, τη σημασία και τους ενδεχόμενους κινδύνους της κλινικής δοκιμής και αναλόγως να καθορίσει τη βούλησή του.

β) Έχει χορηγήσει τη συναίνεση προσωπικώς και εγγράφως.

Η συναίνεση μπορεί οποτεδήποτε να ανακληθεί.

(3) Η ασφάλιση κατά την παρ. 1 στοιχείο ή αυτού του άρθρου συνάπτεται από ασφαλιστικό φορέα, που έχει την έδρα του στο πεδίο εφαρμογής αυτής της υπουργικής απόφασης, και υπέρ του προσώπου που θίγεται από την κλινική δοκιμή.

Το μέγεθός της πρέπει να ανταποκρίνεται στις ενδεχόμενες βλάβες ή αναπηρίες από την κλινική δοκιμή και σε περιπτώσεις θανάτου ή διαρκούς ανικανότητας προς εργασία να προβλέπει τουλάχιστον 15 εκ. δραχμές.

(4) Οι παρ. 1-3 αυτού του άρθρου εφαρμόζονται σε περιπτώσεις κλινικής δοκιμής σε ανήλικο ως εξής :

α) Το φάρμακο πρέπει να προορίζεται για τη διάγνωση ή την πρόληψη ασθενειών οι οποίες παρουσιάζονται σε ανήλικο.

β) Στο πλαίσιο των πορίσμάτων της ιατρικής επιστήμης ή διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε ανήλικους δεν επιτρέπεται τη συναγωγή επαρκών συμπερασμάτων.

γ. Τη συναίνεση παρέχει ο νόμιμος εκπρόσωπος του ανήλικου.

Ισχύει δε μόνον εφόσον ο νόμιμος εκπρόσωπος έχει ενημερωθεί πλήρως από γιατρό σχετικά με την ουσία τη σημασία και τους ενδεχόμενους κινδύνους της κλινικής δοκιμής.

Εφόσον ο ανήλικος είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται την ουσία της κλινικής δοκιμής απαιτείται και δική του γραπτή συναίνεση.

Άρθρο 4.

Ειδικές προϋποθέσεις.

Στις περιπτώσεις διεξαγωγής κλινικών δοκιμών σε αρρώστους για την θεραπεία των οποίων προρίζεται να χρησιμοποιηθεί το προς έλεγχο φάρμακο οι διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1-3 ισχύουν ως εξής :

α) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί εφόσον η χρήση του προς έλεγχο φαρμάκου σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης φαίνεται πρόσφορα για τη διάτωση της ζωής του αρρώστου την αποκατάσταση της υγείας του, ή την ανακούφιση από τη συμπτωματολογία της νόσου του.

β) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί και σε πρόσωπα ανίκανα ή περιορισμένης δικαιοπρακτικής ικανότητας.

γ. Στις περιπτώσεις που το ανίκανο ή περιορισμένης δικαιοπρακτικής ικανότητας πρόσωπο είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται την ουσία, τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής απαιτείται για τη συμμετοχή του συναίνεση του ιδίου καθώς και του νόμιμου εκπροσώπου του.

δ) Εφόσον το πρόσωπο δεν είναι σε θέση να αντιλαμβάνεται τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής και να καθορίζει αναλόγως τη βούλησή του, αρκεί η συναίνεση του νόμιμου εκπροσώπου του.

ε) Η συναίνεση του νομίμου εκπροσώπου ισχύει τότε μόνον όταν αυτός έχει ενημερωθεί πλήρως από γιατρό για την ουσία τη σημασία και τους κινδύνους της κλινικής δοκιμής. Για την ανάκληση της συναίνεσης εφαρμόζεται αναλόγως το άρθρο 3 παρ. 2 εδ. β αυτής της υπουργικής απόφασης.

Εφόσον η χορήγηση του φαρμάκου είναι απαραίτητη χωρίς αναβολή για τη διάσωση της ζωής του ασθενούς, την αποκατάσταση της υγείας του ή την ανακούφισή του από τη συμπτωματολογία του και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η σχετική με τη συναίνεση δήλωση του νόμιμου εκπροσώπου, δεν απαιτείται συναίνεση του νόμιμου εκπροσώπου.

στ) Η συναίνεση του ασθενούς ή του νομίμου εκπροσώπου που ισχύει όταν δοθεί προοριστικά στο γιατρό που περιθάλπει τον ασθενή και παρουσία ενός μάρτυρα.

ζ) Σε ιδιαίτερα βαριές περιπτώσεις η πλήρης ενημέρωση και η συναίνεση του ασθενούς δεν απαιτούνται όταν από την ενημέρωση ενδεχομένως θα διακινδύνευσε το αποτέλεσμα της θεραπείας κατά την παρ. 1 αυτού του άρθρου και δε διαφαίνεται αντίθετη βούληση του ασθενούς.

Άρθρο 5.

Εξαιρέσεις.

Τα άρθρα 3 και 4 δεν εφαρμόζονται στις περιπτώσεις που το φάρμακο έχει άδεια κυκλοφορίας και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στις ενδείξεις και δοσολογίες που εγκρίθηκαν.

Άρθρο 6.

Κλινικές δοκιμές σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης.

Σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης κλινικές δοκιμές μπορούν να διεξαχθούν όταν :

α) Το προς έλεγχο φάρμακο προορίζεται για τη διάγνωση ή πρόληψη ασθενειών που εμφανίζονται σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης ή στο έμβρυο.

β) Σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης η κλινική δοκιμή δεν συνεπάγεται ενδεχόμενους κινδύνους για το έμβρυο.

γ) Σύμφωνα με τα πορίσματα της ιατρικής επιστήμης μόνο η διεξαγωγή κλινικής δοκιμής σε γυναίκες που βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης πρέπει να αποφέρει επαρκή συμπεράσματα.

Η συναίνεση της εγκύου θα γίνεται παρουσία γυναικολόγου και παιδιάτρου της επιτροπής της.

Άρθρο 7.

(1) Η κλινική δοκιμή μπορεί να διεξαχθεί μόνο μετά από τη χορήγηση σχετικής άδειας από το Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων εκτός αν πρόκειται για φάρμακα, για τα οποία έχει ήδη χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και τα φάρμακα αυτά δεν προορίζονται να ελεγχθούν σε νέες ενδείξεις ή σε νέα υψηλότερη δοσολογία ή σε παρατεταμένη χορήγηση σε μεγάλο αριθμό αρρώστων ή αν η κλινική δοκιμή δεν αποσκοπεί στην έρευνα ανεπιθύμητων ενεργειών.

(2) Για τη χορήγηση της άδειας διεξαγωγής κλινικής δοκιμής υποβάλλεται στο Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων σχετική αίτηση από το γιατρό ή τον Οδοντίατρο που είναι υπεύθυνος, για τη διεξαγωγή της. Σε περιπτώσεις που η κλινική δοκιμή πρόκειται να γίνει σε συνεργασία με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου συνυπογράφει και αυτός η ειδικά εξουσιοδοτημένος εκπρόσωπός του.

Η αίτηση υπογράφεται επίσης από το διευθυντή της κλινικής ή του τμήματος όπου θα διεξαχθεί η δοκιμή.

(3) Με την αίτηση για τη χορήγηση άδειας διεξαγωγής κλινικής δοκιμής συνυποβάλλονται :

1. Απόφαση αποδοχής για τη διεξαγωγή της δοκιμής από το Δ.Σ. του Νοσοκομείου ή αν δεν υπάρχει από το αντίστοιχο Διοικητικό Όργανο του Ιδρύματος.

2. Το πρωτόκολλο της δοκιμής κατά το άρθρο 8 αυτής της υπουργικής απόφασης.

3. Απεριμερής περιγραφή του υπό δοκιμή φαρμάκου (χημική φαρμακευτική τοξικολογική φαρμακολογική και κλινική).

4. Επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

5. Αντίγραφα των κειμένων που προορίζονται για τη γραπτή ενημέρωση των αρρώστων και του υγειονομικού προσωπικού της ερευνητικής ή νοσηλευτικής μονάδας.

Άρθρο 8.

Πρωτόκολλο

(1) Το Πρωτόκολλο πρέπει να παρέχει τις ακόλουθες πληροφορίες :

1. Επαρκή αιτιολόγηση για τη σκοπιμότητα διεξαγωγής της κλινικής δοκιμής.

2. Περιγραφή του τύπου της δοκιμής (ελεγχόμενη ανοιχτή), το σχέδιο της μελέτης (παράλληλες ομάδες, διασταυρωμένη χορήγηση), την τεχνική (απλά ή διπλά τυφλή) και την τυχαιοποίηση του υλικού (μέθοδος και τρόπος διεξαγωγής).

3. Περιγραφή του υλικού και τα κριτήρια για την συμμετοχή ή την αποκλεισμό των αρρώστων.

4. Τον αριθμό των αρρώστων που θα μελετηθούν και δικαιολόγησή του (στατιστικοί λόγοι).

5. Την οδό χορήγησης, τη δόση το δοσολογικό σχήμα τη διάρκεια της αγωγής.

6. Τις ομάδες και την αγωγή ελέγχου (PLACEBO ή φάρμακα).

7. Άλλα φάρμακα που ενδεχομένως θα δοθούν ταυτόχρονα.

8. Περιγραφή των μεθόδων μέτρησης και καταγραφής των αποτελεσμάτων.

9. Τις κλινικές και εργαστηριακές δοκιμασίες, τη φαρμακοκινητική ανάλυση κ.λ.π. που πρόκειται να γίνουν.

10. Μέθοδο καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και αντιμετώπιση των επιπλοκών.

11. Τρόπο τήρησης ειδικού αρχείου για τους αρρώστους ή εθελοντές που παίρνουν μέρος στη μελέτη και για τα στοιχεία παρακολούθησής τους. Το αρχείο αυτό πρέπει να είναι στη διάθεση του Ε.Ο.Φ., ανά πάσα στιγμή.

12. Πληροφορίες για τη θέση τήρησης του κώδικα της μελέτης και για το πως θα παραβιαστεί σε μία επείγουσα περίπτωση.

13. Μέτρα για την εξισόρυνση της συμμεμόρφωσης των αρρώστων με τις οδηγίες και του σωστού χειρισμού των φαρμάκων. Αναφορά του τρόπου με τον οποίο θα ελέγχονται τα αποτελέσματα.

14. Περιγραφή της μεθόδου εκτίμησης των αποτελεσμάτων (στατιστική) και αναφορά των αρρώστων που αποσύρονται από τη δοκιμή.

15. Τον τρόπο πληροφόρησης των αρρώστων για τη δοκιμή.

16. Την ενημέρωση του προσωπικού του ιδρύματος που παίρνει μέρος στην διεξαγωγή της δοκιμής για τον τρόπο χρήσης και χορήγησης των φαρμάκων.

17. Χρονικό σχεδιασμό της δοκιμής.

18. Ηθικές και δεοντολογικές απόψεις σχετικά με τον έλεγχο (Ομάδα λήψης της συγκατάθεσης).

(2) Το πρωτόκολλο πρέπει να έχει συνταχθεί στην Ελληνική γλώσσα.

Άρθρο 9.

Παρακολούθηση

(1) Εφόσον χορηγηθεί ή άδεια κατά το άρθρο 7 παρ. 1 αυτής της υπουργικής απόφασης, η διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής παρακολουθείται και ελέγχεται από τον ΕΟΦ.

(2) Ο ΕΟΦ μπορεί με αιτιολογημένη γραπτή έκθεση να ζητήσει τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου ή και διακοπή της δοκιμής.

Άρθρο 10.

Επισήμανση των φαρμάκων και του PLACEBO.

Οι περιέκτες των φαρμάκων και του PLACEBO που προορίζονται για κλινική δοκιμή πρέπει να φέρουν τα στοιχεία :

1. Πινακίδα με τη σήμανση « Φάρμακο μόνο για κλινική δοκιμή».

2. Το όνομα ή τον κωδικό αριθμό του φαρμάκου,

3. Τον αριθμό της σειράς παραγωγής,

4. Το όνομα του παραγωγού,

5. Το όνομα του υπεύθυνου της δοκιμής,

6. Την οδό χορήγησης,

7. τη δοσολογία,

8. τις ειδικές συνθήκες αποθήκευσης εφόσον υπάρχουν,

9. την ημερομηνία λήξης,

10. τεχνικές οδηγίες χρήσης εφόσον απαιτούνται.

Άρθρο 11.

Δήλωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε περίπτωση που θα εμφανιστεί οποιαδήποτε σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ο υπεύθυνος της δοκιμής οφείλει να ενημερώνει αμέσως τον Ε.Ο.Φ.

Άρθρο 12.

Μεταβολές του σχεδιασμού

Στην περίπτωση που σχεδιάζεται κάποια μεταβολή του πρωτοκόλλου ή όταν κατά το άρθρ. 8 η δοκιμή δεν πρόκειται να γίνει η διακόπτεται, ο υπεύθυνος πρέπει να ενημερώσει γραπτά τον Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων αναφέροντας και τους λόγους της μεταβολής.

Άρθρο 13.

Τελική Έκθεση.

Με την αποπεράτωση της εργασίας, ο υπεύθυνος της δοκιμής οφείλει να υποβάλλει στον Εθνικό Όργαν. Φαρμάκων έκθεση όπου θα αναφέρονται υποχρεωτικά όλα τα αποτελέσματα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν, ανεξάρτητα από το αν πρόκειται να ανακοινωθούν ή να δημοσιευθούν.

Άρθρο 14.

Φάρμακα

Ο ΕΟΦ χορηγεί άδεια εισαγωγής ή παραγωγής φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν για τους σκοπούς της κλινικής δοκιμής μόνον εφόσον έχει δώσει γι' αυτή σχετική έγκρισή.

Τόσο τα προς δοκιμή φάρμακα όσο και τα PLACEBO διακινούνται με ευθύνη του προϊσταμένου φαρμακοποιού της φαρμακευτικής υπηρεσίας του ιδρύματος.

Την ευθύνη για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής φέρουν όσοι υπογράφουν την αίτηση για τη διεξαγωγή της κατά το άρθρο 7 παρ. 2 αυτής της υπουργικής απόφασης.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 12 Δεκεμβρίου 1984

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΦΑΔΡΟΣ

Αριθ. 16540

(3)

Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την απόδειξη του ποσοστού αναπηρίας από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία και διαδικασία διαπίστωσης αυτής.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 2 της Υ.79/21.16.984 απόφασης του Πρωθυπουργού (ΦΕΚ Β' 413).

2. Τις διατάξεις του πρώτου εδαφίου της παραγράφου 3 του άρθρου 8 του Ν.Δ. 3324/1955 «περί φορολογίας του εισοδήματος» ως ισχύει μετά την αντικτάσσή της με την παράγραφο 1 του άρθρου 4 του Ν.1473 /1984 (ΦΕΚ-Α' 127), αποφασίζουμε :

1. Ορίζουμε ότι σε περίπτωση που ο φορολογούμενος ή τα πρόσωπα που συνοικούν με αυτόν και τον βαρύνουν παρουσιάζουν αναπηρία 67 % και πάνω από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία, για την απόδειξη του ποσοστού αυτής, απαιτείται απόφαση της αρμόδιας Υγειονομικής Επιτροπής του Π.Δ. 611/77 με την απόφαση αυτή θα διαπιστώνεται και βεβαιώνεται το ποσοστό της αναπηρίας του προσώπου που αφορά, η αιτία αυτής, καθώς και το χρονικό διάστημα που προβλέπεται ότι θα διαρκέσει η αναπηρία αυτή.

2. Σε περίπτωση που ο φορολογούμενος ή πρόσωπο που τον βαρύνει, λαμβάνει σύνταξη από ασφαλιστική φορέα κύριας ασφάλισης, επειδή παρουσιάζει αναπηρία 67 % και πάνω, από διανοητική καθυστέρηση ή φυσική αναπηρία, αντί της απόφασης που αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο, ο δικαιούχος μπορεί να προσκομίσει βεβαίωση του οικείου ασφαλιστικού φορέα, από την οποία να προκύπτει ότι αυτός ή το πρόσωπο που τον βαρύνει συνταξιοδοτείται λόγω αναπηρίας, το ποσοστό αυτής, ως και το χρονικό διάστημα που προβλέπεται ότι θα διαρκέσει η αναπηρία αυτή.

3. Τα πιο πάνω δικαιολογητικά υποβάλλονται από το δικαιούχο μαζί με την ετήσια δήλωση φορολογίας εισοδήματος, του οικείου οικονομικού έτους.

Όταν προβλέπεται ότι η αναπηρία θα διαρκέσει ολόκληρη τη ζωή του φυσικού προσώπου, τα παραπάνω δικαιολογητικά συνοποβάλλονται με την ετήσια δήλωση φορολογίας εισοδήματος των δικαιούχων μόνο μία φορά.

Αν η αναπηρία είναι περιορισμένης χρονικής διάρκειας πρέπει να υποβάλλονται νέα δικαιολογητικά, μετά τη λήξη της περιόδου διάρκειάς της.

4. Για την έκδοση της απόφασης της Υγειονομικής Επιτροπής πρέπει να υποβάλλεται σχετική αίτηση στη Διεύθυνση ή στο Τμήμα Υγείας της Περιφέρειας που έχει την κατοικία του ο ανάπηρος ή το ανάπηρο πρόσωπο που βαρύνει το φορολογούμενο.

Στην αίτηση αυτή επισυνάπτεται έκθεση του αγροτικού ιατρού ή ιατρού του υγειονομικού σταθμού ή νοσηλευτικού ιδρύματος ή άλλου ιατρού που παρακολουθεί τον ανάπηρο, στην οποία να περιγράφεται με λεπτομέρεια η φύση της πάθησής ή βλάβης την οποία φέρει ο ίδιος ή το προσκευμένο ανάπηρο μέλος της οικογένειάς του.

5. Οι Υγειονομικές Επιτροπές δικαιούνται, για υποβοήθηση του έργου τους, να ζητούν από τους εξεταζόμενους ή από τα Κρατικά Νοσηλευτήρια ή από ιδιωτικές κλινικές ή άλλες Αρχές, κάθε στοιχείο που είναι απαραίτητο για τη διαμόρφωση κρίσης, ως και να παραγγέλλουν την ενέργεια κάθε είδους κλινικής ή εργαστηριακής εξέτασης και να υποβάλλουν σε παρατήρηση αυτόν που εξετάζουν, για χρονικό διάστημα που αυτές καθορίζουν. Αν αυτός που πρόκειται να εξετασθεί, για να διαπιστωθεί η αναπηρία του, δεν μπορεί να προσέλθει ενώπιον της Υγειονομικής Επιτροπής για να εξεταστεί, παραγγέλεται από αυτή, για εξακρίβωση αυτού του λόγου, η εξέτασή του από ένα μέλος της, εφόσον είναι ευχερής η αυθημερόν μετάβαση και επιστροφή του ιατρού, διαφορετικά η εξέταση αυτή αναθέτεται σ' άλλον ιατρό δημόσιο υπάλληλο ή υπάλληλο Νομικού Προσώπου Δημοσίου Δικαίου. Η Υγειονομική Επιτροπή μπορεί να αναθέσει σ' αυτόν τον ιατρό την εξακρίβωση του λόγου, εξαιτίας του οποίου αδυνατεί να προσέλθει ενώπιον αυτής ο υπό εξέταση. Ταυτόχρονα μπορεί να αναθέσει στον ίδιο ιατρό την εξέταση του ενδιαφερόμενου, αναφορικά με τη φύση και την έκταση της πάθησής ή της σωματικής βλάβης αυτού.

Ο ιατρός αυτός υποβάλλει τη γνωμάτευσή του στην Υγειονομική Επιτροπή, η οποία, συνεκτιμώντας και τη γνωμάτευση αυτή, αποφαινεται οριστικά σχετικά με την αναπηρία του ή για την ανάγκη νέας εξέτασης αυτού.

6. Κατά των οικείων αποφάσεων των Πρωτοβαθμίων Υγειονομικών Επιτροπών, που εδρεύουν σε κάθε Νομό, επιτρέπεται προσφυγή ενώπιον των Δευτεροβάθμιων Υγειονομικών Επιτροπών, σύμφωνα με τις κείμενες διατάξεις.

Για την άσκηση προσφυγής από τον αρμόδιο Οικονομικό Έφορο απαιτείται έγγραφη γνώμη του αρμόδιου Επιθεωρητή αυτού, η σχετική γνώμη διατυπώνεται από τον νόμιμο ανακληρωτή του ή τον προϊστάμενο της οικείας Επιθεώρησης Οικονομικών Εφοριών.

7. Μέχρι τη δημοσίευση της απόφασης αυτής εφαρμόζονται ανάλογα οι διατάξεις της Ε.16014 από 10 Δεκεμβρίου 1982 (ΦΕΚ-Β' 64-1983) απόφασής μας.

8. Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 6 Δεκεμβρίου 1984

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

Ο ΑΝΑΠΛ. ΥΠΟΥΡΓ. ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

ΔΗΜ. ΤΣΟΒΟΛΑΣ

ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ

Αριθ. Ε. 16539

(4)

Δικαιολογητικά που απαιτούνται για την αναγνώριση της συνδρομής των προϋποθέσεων παροχής ειδικών μειώσεων των εισοδημάτων από μισθωτές υπηρεσίες και από ελευθέρια επαγγέλματα.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ

Έχοντας υπόψη :

1. Τις διατάξεις του άρθρου 2 της Υ. 79/21.6.1984 απόφασης του Πρωθυπουργού.

2. Τις διατάξεις της παραγρ. 13 του άρθρου 4 του Ν.Δ. 3323/1955, όπως αυτή ισχύει μετά την προσθήκη της με την παραγρ. 7 του άρθρου 1 του Ν. 1473/1984 (ΦΕΚ Α' 127).

2. Τις διατάξεις των παραγράφων 2 έως 10 του άρθρου 4 του Ν.Δ. 3323/1955 ως ισχύουν.

4. Τις διατάξεις του άρθρου 64α του Ν. 1249/1982 (ΦΕΚ-Α' 43).

5. Τις διατάξεις της παραγρ. 1 του Ν. 780/1978 (ΦΕΚ Α' 91).

D. 6. H O L A N D A.

TEXTO 1.

"Avant-Project de loi, "Règles relatives aux expérimentations médicales", 24.10.91. Le Secrétaire d'Etat au Bien-être, à la Santé et à la Culture".

Borrador de proyecto de ley sobre Reglas relativas a las experimentaciones médicas, 24.10.91. Secretaría de Estado del Bienestar, Salud y Cultura.

RÈGLES RELATIVES AUX EXPÉRIMENTATIONS MÉDICALES

Avant-Projet de loi

Nous, Beatrix, par la grâce de Dieu, Reine des Pays-Bas, Princesse d'Orange-Nassau, etc., etc., etc.

A tous ceux qui les présentes verront ou entendront lire, salut! Et savoir faisons:

Ayant pris en considération que, compte tenu notamment des articles 10 et 11 de la Constitution, il est souhaitable d'établir des règles relatives à la réalisation d'expérimentations dans le domaine de la médecine;

A ces causes, le Conseil d'Etat entendu et d'un commun accord avec les Etats généraux, avons statué, comme Nous statuons par les présentes:

Section 1. Définition de termes

Article 1

1. Aux fins d'application de la présente loi et des dispositions prises en vertu de cette loi, il faut entendre par:

- a. Notre Ministre: Notre Ministre du Bien-être, de la Santé et de la Culture;
- b. l'expérimentation: la recherche scientifique dans le domaine de la médecine, dans le cadre de laquelle des personnes sont soumises à des actes ou se voient imposer des règles de conduite;
- c. le sujet de l'expérimentation: la personne visée sous b;

- d. le protocole de la recherche: la description complète d'une expérimentation;
 - e. l'hôpital: un établissement agréé ou désigné comme hôpital, maison de soins ou établissement psychiatrique ou bien un service de ces établissements aux fins d'application de la loi relative aux caisses de maladie (*Ziekenfondswet*, Stb.* 1964, 392) ou de la loi générale relative aux frais exceptionnels de maladie (*Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten*, Stb.* 1967, 655), ainsi qu'un centre hospitalo-universitaire;
 - f. Prestataire de services: une personne physique ou morale ayant pour objet de mettre à disposition des moyens matériels ou du personnel aux fins de la réalisation des expérimentations.
2. Le fait de soumettre des personnes à des actes et de leur imposer des règles de conduite exclusivement pour leur traitement médical ne tombe pas sous ce qui est stipulé au premier paragraphe, point b.

*) Stb.= Staatsblad = Bulletin des lois et des Décrets royaux

Section 2. Règles générales relatives à la réalisation d'expérimentations

Article 2

L'expérimentation est réalisée conformément au protocole de la recherche.

Article 3

Une expérimentation n'est effectuée qu'après avis émis en la matière par une commission agréée conformément à l'article 17. Pour former son avis, la commission juge l'expérimentation en se fondant sur les dispositions des articles 4, 6 et 9.

Article 4

Une expérimentation n'est réalisée que si, d'après le protocole de la recherche, il peut être raisonnablement admis que:

- a. la santé du sujet ne sera pas compromise de façon permanente par sa participation à l'expérimentation;
- b. l'expérimentation conduira à l'acquisition de nouvelles conceptions ou à la révision de conceptions actuelles dans le domaine de la médecine;
- c. l'acquisition, visée au point b, ne peut pas être obtenue par l'application de méthodes de recherche autres que l'expérimentation sur des êtres humains ou par la réalisation d'une expérimentation de nature moins radicale;
- d. l'expérimentation satisfait aux exigences d'une méthodologie de recherche scientifique appropriée;
- e. l'expérimentation est réalisée par ou sous la direction d'une personne spécialisée dans le domaine de la recherche scientifique et dans le domaine des actes qui

sont pratiqués aux fins de l'expérimentation sur les sujets;

- f. les sujets d'expérimentation seront des personnes majeures saines qui ne sont pas légalement privées de leur liberté et qui n'ont pas de relation de travail avec l'expérimentateur, ou d'autres personnes uniquement à condition qu'elles appartiennent à la seule catégorie sur laquelle l'expérimentation peut être réalisée et, qu'en outre, il peut être admis que, conformément au point b. les résultats peuvent notamment être bénéfiques pour cette catégorie;
- g. l'expérimentation n'est, par ailleurs pas contraire aux normes éthiques généralement admises.

Article 5

- 1. Par règlement d'administration publique il peut, en ce qui concerne les expérimentations faisant partie d'une catégorie désignée par ledit règlement, être stipulé qu'il est interdit de réaliser de telles expérimentations ou qu'il est interdit de réaliser de telles expérimentations autrement qu'en observation des dispositions prévues par ledit règlement. Entrent en ligne de compte pour faire l'objet d'une désignation comme visée à la première phrase, les expérimentations qui sont contraires aux normes d'éthique généralement admises.
- 2. La proposition en vue d'un règlement d'administration publique comme visé au paragraphe 1 n'est faite qu'après publication du projet de règlement au journal officiel néerlandais et qu'après que toute personne ait eu la possibilité de faire connaître ses souhaits ou objections en la matière à Notre Ministre dans un délai de trente jours à compter de la publication. Le projet de règlement est soumis aux deux chambres des Etats généraux simultanément avec sa publication au Journal officiel.

Section 3. Consentement du sujet

Article 6

1. Il est interdit d'effectuer une expérimentation:

- a) si le sujet a atteint l'âge de 18 ans et que les dispositions du point d. ne s'appliquent pas: sans le consentement écrit de l'intéressé;
- b) si le sujet n'a pas encore atteint l'âge de 18 ans et que les dispositions du point d. ne s'appliquent pas: sans le consentement écrit de l'intéressé et de son représentant légal;
- c) si le sujet n'a pas encore atteint l'âge de 12 ans: sans le consentement du représentant légal;
- d) si le sujet n'est pas en mesure d'apprécier raisonnablement ses intérêts en la matière: sans le consentement de son représentant légal, du conjoint ou de toute autre personne avec laquelle le sujet partage son existence.

2. Avant de demander le consentement, l'expérimentateur veille à ce que le sujet de l'expérimentation soit informé:

- a. du but, de la nature et de la durée de l'expérimentation;
- b. des risques que l'expérimentation peut comporter pour la santé du sujet;
- c. des risques que l'interruption de l'expérimentation peut comporter pour sa santé;
- d. des désagréments que l'expérimentation pourrait lui occasionner;
- e. de la teneur de l'avis visé à l'article 3.

3. Dans le cas où l'expérimentation est réalisée sur une personne comme visé au 1^{er} paragraphe, sous b, c ou d, l'information est également fournie au représentant légal, ou au conjoint ou à la personne avec laquelle l'intéressé partage son existence.
4. L'information est fournie de manière telle qu'il est raisonnablement certain que l'intéressé en a compris la teneur. Sur demande, l'information est fournie par écrit ou bien l'information donnée oralement est confirmée par écrit.
5. Les modalités d'exécution des dispositions du présent article sont consignées dans le protocole de la recherche.

Article 7

Celui qui a donné le consentement, visé à l'article 5, 1^{er} paragraphe peut, sans donner de motif, l'annuler à tout moment. Il n'est pas redevable de dommages-intérêts pour cette annulation.

Section 4. Responsabilité

Article 8

1. L'expérimentateur est responsable des dommages occasionnés par l'expérimentation, dans la mesure où, sur la base de l'objet de l'expérimentation, il n'était pas établi avec certitude ou quasi-certitude que ces dommages en résulteraient. En cas d'un tel dommage, les articles 1406 et 1407 du Code civil néerlandais s'appliquent par analogie aux personnes pouvant faire valoir des droits à dommages-intérêts ainsi qu'à l'évaluation du dommage.

2. Si l'expérimentateur agit sur ordre d'un tiers autrement que dans le cadre d'un contrat de travail, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à celui qui a donné ordre.
3. Dans la mesure où, aux fins d'exécution d'une expérimentation des actes ont lieu dans un hôpital, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à cet hôpital.
4. Dans la mesure où aux fins d'exécution d'une expérimentation des actes médicaux ont lieu avec l'intervention d'une entreprise prestataire de services, la responsabilité visée au paragraphe 1 s'applique également à cette entreprise.

Section 5. Assurances

Article 9

1. L'expérimentation n'est pratiquée que si, au moment où commence l'expérimentation, il a été conclu une assurance qui couvre la responsabilité des personnes, établissements et entreprises visés à l'article 8.
2. Des règles plus précises concernant l'assurance et le montant de la somme à assurer pourront être fixées par règlement d'administration publique.
3. Les modalités d'exécution du premier paragraphe sont consignées dans le protocole de la recherche.
4. Le premier paragraphe ne s'applique pas à l'exécution d'expérimentations dans le cadre de services, d'institutions ou d'entreprises de l'État.

Section 6. Respect des obligations

Article 10

1. L'obligation de veiller à l'observation des articles 2, 3, 4 et 9 incombe à celui qui pratique l'expérimentation.
2. L'obligation mentionnée au premier paragraphe incombe dans les cas visés à l'article 8, paragraphes 2, 3 et 4, également aux personnes, établissements et entreprises mentionnés dans lesdits paragraphes.

Section 7. Autres obligations de l'expérimentateur

Article 11

Si une expérimentation se déroule autrement que prévu dans le protocole de la recherche, l'expérimentateur en informe immédiatement la commission qui, conformément à l'article 3, a émis un avis sur le protocole de la recherche, et demande un nouvel avis. Jusqu'au moment où ce nouvel avis sera émis, l'exécution de l'expérimentation est suspendue, à moins que les conséquences pour la santé du sujet ne s'y opposent.

Article 12

L'expérimentateur veille à ce que le sujet de l'expérimentation soit informé de ses droits conformément aux dispositions des articles 7, 8 et 13 ainsi que du déroulement de l'expérimentation. Sur demande, les renseignements fournis sont complétés. Les dispositions de l'article 5, paragraphes 3 et 4, s'appliquent.

Article 13

L'expérimentateur veille à ce que la vie privée du sujet soit le plus possible protégée pendant la réalisation de l'expérimentation.

Article 14

L'expérimentateur veille à ce que, avant le début d'une expérimentation, ceux dont la participation professionnelle est requise pour la réalisation de l'expérimentation soient informés de la nature et du but de cette expérimentation.

Section 8. Les commissions; la Commission centrale

Article 15

1. Il existe une commission centrale pour les expérimentations médicales. Elle se compose de 13 membres au plus.
2. La Commission centrale se compose obligatoirement de personnes qui sont spécialisées dans le domaine de la médecine, de la pharmacologie, des soins infirmiers, des sciences du comportement, du droit, de la méthodologie de la recherche scientifique et de l'éthique ainsi que d'une ou plusieurs personnes qui sont censées défendre les intérêts des sujets d'expérimentation.
3. Les membres, dont le président, et les membres suppléants de la Commission centrale sont nommés par Notre Ministre pour la durée de 6 ans.
4. Notre Ministre fixe le nombre de membres et de membres suppléants qu'il juge nécessaire, étant entendu que les membres qui sont spécialistes dans le domaine de la médecine, de la pharmacologie et des sciences du comportement ne représentent pas plus de la moitié du nombre total de membres de la Commission centrale.

5. La Commission centrale désigne en son sein un ou plusieurs suppléants du président.
6. Le mandat des membres et des membres suppléants peut être renouvelé. A leur demande, Notre Ministre met fin à leurs fonctions avant l'expiration du mandat.
7. Les membres et les membres suppléants peuvent, autrement qu'à leur demande personnelle et avant l'expiration de leur mandat, être relevés de leurs fonctions par Notre Ministre:
 - a. s'ils ne remplissent pas de façon satisfaisante les obligations qui découlent pour eux de leur qualité de membre de la Commission centrale;
 - b. si, en raison de leur état de santé physique ou mentale, ils doivent être considérés comme ayant perdu la capacité de remplir leurs fonctions.
8. Les membres et les membres suppléants sont en tous les cas relevés de leurs fonctions lorsqu'ils atteignent l'âge de 70 ans.

Article 16

Un secrétaire est adjoint, par Notre Ministre, à la Commission centrale. Dans l'exercice de ses fonctions, ce secrétaire est uniquement responsable devant la Commission centrale.

Article 17

1. La Commission centrale peut agréer des commissions qui sont chargées d'évaluer les expérimentations conformément aux dispositions de la présente loi ou prises en vertu de cette dernière.
2. N'est susceptible d'être agréée qu'une commission:
 - a. qui est composée de la manière visée à l'article 15, deuxième paragraphe, étant entendu que les membres qui sont spécialisés dans les domaines

mentionnés à l'article 15, 4^e paragraphe, ne représentent pas plus de la moitié du nombre total de membres de la Commission;

- b. dont les activités en matière d'expérimentation ne sont pas, d'après son règlement, limitée en ce qui concerne la nature des expérimentations;
- c. dont le règlement précise dans quelle circonscription géographique ou pour quelle catégorie d'institutions elle exerce ses activités.

Article 18

- 1. La Commission centrale porte sans délai à la connaissance de Notre Ministre un agrément comme visé à l'article 17, premier paragraphe.
- 2. Notre Ministre veille à ce qu'il soit fait mention au Journal officiel des Pays-Bas (*Nederlandse Staatscourant*) d'un agrément comme visé à l'article 17, premier paragraphe.

Article 19

Une commission agréée en vertu de l'article 17 communique par écrit à la Commission centrale toute modification de son règlement.

Article 20

- 1. La commission envoie à la Commission centrale copie de tout avis émis conformément à l'article 3 ainsi que du protocole de la recherche concerné ou des parties essentielles de ce protocole.
- 2. La commission établit chaque année avant le 1^{er} avril un rapport des travaux qu'elle a effectués au cours de l'année civile écoulée. Ce rapport est transmis à la

Commission centrale et sera par ailleurs mis en vente libre au prix coûtant par la Commission.

3. La commission fournit à la Commission centrale toute coopération qui est raisonnablement requise pour l'exécution de sa tâche.

Article 21

La Commission centrale enregistre les documents qui lui sont envoyés conformément à l'article 19.

Article 22

1. La Commission centrale contrôle les travaux des commissions. Elle peut établir des directives en ce qui concerne les travaux que les commissions doivent effectuer conformément à la présente loi. Notre Ministre veille à ce que ces directives soient publiées au Journal officiel des Pays-Bas.
2. La Commission centrale présente, sur demande ou de sa propre initiative, un avis à Notre Ministre sur l'exécution de la présente loi. Elle tient les documents préparatoires relatifs à ces avis à la disposition de Notre Ministre.
3. La Commission centrale peut, sur demande, conseiller la Seconde Chambre des Etats généraux au sujet de propositions de loi en la matière présentées par cette dernière.

Article 23

1. La Commission centrale annule un agrément donné à une commission si cette dernière:
 - a. ne satisfait plus aux conditions posées à l'article 16, deuxième paragraphe, en vue de l'obtention de l'agrément;

- b. ne satisfait pas entièrement aux obligations qui résultent pour elle de l'application adéquate de la présente loi.
- 2. La Commission centrale peut en outre annuler un agrément si:
 - a. la commission a examiné, au cours des trois dernières années civiles, un nombre d'expérimentations inférieur au nombre qui peut être fixé à cet effet par la Commission centrale;
 - b. par suite d'une modification du règlement de la commission, l'exécution adéquate des travaux dont elle est chargée conformément à la présente loi n'est raisonnablement plus assurée.
 - 3. La décision d'annuler un agrément n'est prise qu'après que la commission ait été entendue par la Commission centrale.
 - 4. La décision d'annulation est communiquée par écrit à la commission. L'article 17, deuxième paragraphe s'applique par analogie.

Article 24

Notre Ministre peut fixer des directives concernant l'exécution de la tâche de la Commission centrale. Il veille à ce que de telles directives soient publiées au Journal officiel des Pays-Bas.

Article 25

- 1. La Commission centrale soumet à Notre Ministre, chaque année avant le 1^{er} avril, un rapport des travaux qu'elle a effectués au cours de l'année civile écoulée. Ce rapport est publié et sera en vente libre au prix coûtant. Les dispositions de l'article 19, deuxième paragraphe, troisième phrase s'appliquent.

2. La Commission centrale soumet à Notre Ministre dans chaque période de quatre ans un rapport analysant le fonctionnement de la Commission centrale et présentant, le cas échéant, des propositions quant aux modifications souhaitables.

Section 9. Dispositions complémentaires

Article 26

Les inspecteurs de la santé publique désignés à cet effet par Notre Ministre ainsi que les agents du Service national de contrôle de la santé publique travaillant sous leurs ordres sont chargés du contrôle de l'observation des dispositions de la présente loi ou prises en vertu de cette dernière.

.....

Article 30

1. Si des circonstances exceptionnelles l'exigent, les dispositions de l'article 17, deuxième paragraphe sous a et de l'article 23, premier paragraphe sous a, peuvent, par décret royal pris sur proposition de Notre Premier Ministre être mises hors d'application à l'égard des commissions qui sont chargées d'examiner des expérimentations dans le cadre de recherches en vue de la protection contre des moyens de combat, dans la mesure où ces expérimentations sont réalisées avec des personnes appartenant au personnel militaire.
2. Chaque fois qu'un décret comme visé au premier paragraphe est pris, un projet de loi relatif à la durée de la mise hors d'application est présenté sans délai aux Etats généraux.
3. En cas de retrait ou de rejet du projet de loi, les articles concernés entrent à nouveau en application à compter du quatorzième jour suivant le retrait ou le rejet.

4. Sur proposition de Notre Premier Ministre, les articles concernés peuvent, à tout moment, être entièrement remis en application en vertu d'un décret royal.
5. Un décret pris en exécution du premier ou du quatrième paragraphe est publié au Bulletin des lois et des décrets royaux. Il n'entre en vigueur qu'après sa publication audit bulletin ou sa publication selon une procédure à déterminer par Notre Premier Ministre.

Section 10. Dispositions pénales

Article 31

1. Est puni d'un emprisonnement d'un an au maximum ou d'une amende de la quatrième catégorie celui qui agit en infraction à l'interdiction énoncée à l'article 5 ou à celle énoncée à l'article 6.
2. Est puni d'une amende de la quatrième catégorie celui qui ne respecte pas l'obligation de veiller à l'observation des articles 2, 3, 4 ou 9 ou à une des obligations énoncées à la section 7.
3. Le fait punissable visé au premier paragraphe est un délit; les faits punissables visés au deuxième paragraphe sont des infractions.

Section 11. Dispositions transitoires et finales

....

Article 33

La présente loi pourra être citée en tant que: Loi relative aux expérimentations médicales.

Mandons et ordonnons que les présentes soient publiées au Bulletin des Lois et des Décrets royaux et que tous les départements ministériels, les autorités, les corps constitués et les fonctionnaires concernés veillent à la stricte exécution de cette loi.

Le Secrétaire d'Etat au
Bien-être, à la Santé et
à la Culture,

D. 7. I R L A N D A.

TEXTO 1.

"Control of Clinical Trials Act, 1987: An act to provide for control over the administration of one or more substances or preparations to persons for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of such substances or preparations on those persons where such administration may have pharmacological or harmful effect, to provide for Ethics Committees in relation to the foregoing and to provide for other matters connected with the matters aforesaid, 22nd December 1987, No. 28 of 1987 (Dublin Stationery Office)".

Ley de Control de Ensayos Clínicos: Ley para el control de la administración de una o más sustancias o preparaciones a humanos con el propósito de comprobar los efectos (incluyendo la farmacocinética) en personas en las que la administración de tales sustancias o preparaciones pueda ocasionar un efecto farmacológico o perjudicial, de la actuación de Comités Éticos en esta materia y de otros asuntos relacionados con estas materias; 22 de diciembre de 1987, No. 28 de 1987, Dublín.



Number 28 of 1987

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

ARRANGEMENT OF SECTIONS

Section

1. Interpretation.
2. Restriction on application of Act, etc.
3. Application to undertake clinical trial.
4. Grant of, or refusal to grant, permission to undertake clinical trial.
5. Amendment of permission to undertake clinical trial.
6. Conducting of clinical trial.
7. Revocation of permission to undertake clinical trial.
8. Ethics committees.
9. Participants in clinical trial.
10. Security for compensation.
11. Information on clinical trials and reports.
12. Incorrect or misleading information, etc.

**BAILE ÁTHA CLIATH:
ARNA FHOILSIÚ AG OIFIG AN tSOLÁTHAIR.**

Le ceannach díreach ón
**OIFIG DHÍOLTA FOILSEACHÁN RIALTAIS, TEACH SUN ALLIANCE,
SRÁID THEACH LAIGHEAN, BAILE ÁTHA CLIATH 2.
nó trí aon díoltóir leabhar.**

**DUBLIN:
PUBLISHED BY THE STATIONERY OFFICE.**

**To be purchased through any Bookseller, or directly from the
GOVERNMENT PUBLICATIONS SALE OFFICE, SUN ALLIANCE HOUSE,
MOLESWORTH STREET, DUBLIN 2.**

£1.85

Section

13. Offences.
 14. Onus of proof of pharmacological or harmful effect.
 15. Penalties.
 16. Fees.
 17. Regulations.
 18. Expenses.
 19. Short title and commencement.
-

ACTS REFERRED TO

Dentists Act, 1985	1985, No. 9
Medical Practitioners Act, 1978	1978, No. 4
Petty Sessions (Ireland) Act, 1851	1851, c. 93
Pharmacy Acts, 1875 to 1977	
Public Offices Fees Act, 1879	1879, c. 58



Number 28 of 1987

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

AN ACT TO PROVIDE FOR CONTROL OVER THE ADMINISTRATION OF ONE OR MORE SUBSTANCES OR PREPARATIONS TO PERSONS FOR THE PURPOSE OF ASCERTAINING THE EFFECTS (INCLUDING KINETIC EFFECTS) OF THE ADMINISTRATION OF SUCH SUBSTANCES OR PREPARATIONS ON THOSE PERSONS WHERE SUCH ADMINISTRATION MAY HAVE A PHARMACOLOGICAL OR HARMFUL EFFECT, TO PROVIDE FOR ETHICS COMMITTEES IN RELATION TO THE FOREGOING AND TO PROVIDE FOR OTHER MATTERS CONNECTED WITH THE MATTERS AFORESAID.

[22nd December, 1987]

BE IT ENACTED BY THE OIREACHTAS AS FOLLOWS:

1.—(1) In this Act except where the context otherwise requires— Interpretation.

“administered”, in relation to substances and preparations, means the administration either directly or indirectly to a person of one or more substances or preparations by introduction into the body (whether orally, by injection or in any other way) or by external application (whether by direct contact with the body or not) and a reference to the administration to a person of one or more substances or preparations shall be construed accordingly;

“clinical trial” shall be construed in accordance with section 6;

“conduct a clinical trial” has the same meaning as it has in section 6;

“ethics committee” shall be construed in accordance with section 8;

“the Minister” means the Minister for Health;

“participant”, in relation to a clinical trial, means a person to whom one or more substances or preparations are administered in the course of the clinical trial;

“registered dentist” means a person registered in the Register of Dentists established under the Dentists Act, 1985;

“registered medical practitioner” means a person registered in the General Register of Medical Practitioners established under the Medical Practitioners Act, 1978.

(2) In this Act, a reference to a section is to a section of this Act

and a reference to a subsection or paragraph is to the subsection or paragraph of the provision in which the reference occurs, unless it is indicated that a reference to some other enactment or provision, as may be appropriate, is intended.

Restriction on
application of Act,
etc.

2.—(1) (a) The provisions of this Act shall not apply in respect of 5
any clinical trial which is being conducted at the
commencement of this Act.

(b) Where any arrangements to undertake or to conduct
a clinical trial were or were being made before the
commencement of this Act and where *paragraph (a)* 10
does not apply, then such arrangements shall, for the
purpose of an application under *section 3*, be treated
as if they had not been made otherwise than in accord-
ance with that section.

(2) Where a person proposes to arrange for the conducting of a 15
clinical trial or to conduct a clinical trial and there is in force in respect
of the substance or preparation concerned a product authorisation
granted under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement
and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984), then the provisions
of *sections 3 to 11* shall not apply where— 20

(a) the National Drugs Advisory Board—

(i) have been notified in writing of the proposal, and

(ii) are satisfied with the composition of a committee
appointed to consider the justification for conducting
the proposed clinical trial and the circumstances 25
under which the proposed trial is to be conducted,
and

(iii) have received such information, evidence, documents,
samples or other materials that they may have, not
later than 4 weeks after being so notified, requested 30
in relation to the proposed clinical trial.

and

(b) the conditions under which the product authorisation was
granted are complied with in respect of the substance or
preparation concerned. 35

(3) Where a person proposes to arrange for the conducting of a
clinical trial or to conduct a clinical trial, and

(a) there is in force in respect of the substance or preparation
concerned a product authorisation granted under the
Medical Preparations (Licensing, Advertisement and 40
Sale) Regulations, 1984, and

(b) the purpose of the clinical trial is to determine the effect of
a new use for the substance or preparation concerned,

then the provisions of *sections 3 to 6* and *sections 8 to 11* shall not
apply where— 45

(i) the National Drugs Advisory Board have been notified
in writing of the proposal and have, not later than 6
weeks after being so notified, made a recom-
mendation to the Minister on the proposal, and

(ii) the Minister has granted permission for the proposed trial to be undertaken, and

5 (iii) in respect of the substance or preparation concerned, the conditions relating to dosage form contained in the product authorisation so granted are complied with when the clinical trial is being conducted and the dosage administered in each case does not exceed that specified in the said authorisation.

10 3.—(1) A person who proposes to arrange for the conducting of a clinical trial shall apply to the Minister for permission to make such arrangements before the trial is undertaken and every application for such permission shall be accompanied by—

Application to undertake clinical trial

- (a) the name, address and description of the applicant,
- 15 (b) sufficient information to enable a scientific evaluation to be made of the proposed clinical trial and of the substance or preparation which it is proposed to administer in the course of that trial,
- (c) the identity (which includes the qualifications of each member) of the ethics committee,
- 20 (d) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial,
- (e) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- 25 (f) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (g) such further information, evidence, documents, samples and other materials as may be necessary to indicate the nature of the trial, and
- 30 (h) the appropriate fee (if any) specified by the Minister by virtue of *section 16*.

35 (2) Where an application has been made in accordance with *subsection (1)* the Minister may, at any time before he makes a decision for the purpose of *section 4* and whether or not he has approved of the proposed ethics committee, request such further information, evidence, documents, samples and other materials as may in his opinion assist him in making such a decision.

40 (3) An application under this section may be made at any time after the passing of this Act, but any application made before the day appointed by the Minister under *section 19 (2)* shall, for the purpose of *subsection (1)*, be treated as if it had been made on that day.

(4) In this section "arrange for the conducting of a clinical trial" does not include any measures taken for the purpose of an application under this section.

45 4.—(1) Where in relation to a proposal to arrange for the conducting of a clinical trial—

Grant of, or refusal to grant, permission to undertake clinical trial.

[1987.] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

(a) an application has been made in accordance with *section 3 (1)*, and

(b) any request made under *section 3 (2)* has been complied with.

then, the Minister, after consultation with the National Drugs Advisory Board, shall, not later than 12 weeks after the application has been so made or such request has been so complied with (whichever is the later)—

(i) grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken in accordance with the application, or

(ii) grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken in accordance with the application subject to such modifications or conditions as he may specify, or

(iii) refuse to grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken.

(2) (a) Where under *subsection (1)* the Minister grants permission for a proposed clinical trial to be undertaken (with or without modifications or conditions), then the trial shall not be conducted until the ethics committee for the trial has given its approval in accordance with *section 8 (2)*.

(b) Where under *subsection (1)* the Minister refuses to grant permission for the proposed clinical trial to be undertaken, then the Minister shall, when so refusing, inform the applicant of the grounds for such refusal.

Amendment of
permission to
undertake clinical
trial.

5.—(1) Where, in relation to a subsisting permission granted by the Minister under *section 4* (whether or not previously amended by virtue of this section), it is proposed to do, or refrain from doing, any act in relation to the proposed clinical trial or the clinical trial (as the case may be) otherwise than in accordance with the permission, then the person who applied for the permission shall make an application to the Minister for an amendment thereof and the Minister shall, after consultation with the National Drugs Advisory Board and not later than 6 weeks after the application for the amendment was so made, either agree or not agree to the amendment of the permission.

(2) Where under *subsection (1)* the Minister agrees to an amendment, it shall not be acted upon—

(a) in the case of a proposed clinical trial, until the ethics committee for the proposed trial has given its approval to the proposed trial (as so amended) in accordance with *section 8 (2)*.

(b) in the case of a clinical trial which has been approved by the ethics committee—

(i) until the committee has given its approval to the amendment, and

(ii) in respect of each person to whom one or more substances or preparations are to be administered, until the person who has given or gives his consent in accordance with *section 9* has been made aware of

such matters (if any) as the committee considers he should be made aware of having regard to the amendment.

6.—(1) A person shall not conduct a clinical trial unless—

- 5 (a) he is a registered medical practitioner or a registered dentist;
- (b) there is a subsisting permission granted by the Minister under section 4 in respect of the trial; and
- 10 (c) the provisions of section 4 (2) (a) or 5 (2) (a), as the case may be, have been complied with.

(2) In this section—

15 “conduct a clinical trial” means the conducting of a systematic investigation or series of investigations for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of one or more substances or preparations on persons where such administration may have a pharmacological or harmful effect, but does not include the conducting of such a systematic investigation or series of investigations as aforesaid—

(a) where

- 20 (i) the administration of one or more substances or preparations, as the case may be, is on a patient in the ordinary course of medical practice (in the case of a registered medical practitioner) or of dental practice (in the case of a registered dentist) and
- 25 (ii) the principal purpose of that administration is the welfare of the patient.

or

- 30 (b) where the substance or preparation concerned is to be administered to persons undergoing a course of training leading to a qualification which will entitle such a person to be registered as a registered medical practitioner or as a registered dentist or as a registered pharmaceutical chemist and where it is to be administered as part of such a course of training, or
- 35 (c) for the purpose of examining the nutritional effect of the substance or preparation concerned where that substance or preparation is a normal dietary constituent;

40 “registered pharmaceutical chemist” means a person registered in the Register of Pharmaceutical Chemists for Ireland maintained under the Pharmacy Acts, 1875 to 1977.

7.—The Minister may, at any time and after consultation with the National Drugs Advisory Board, revoke a permission granted under this Act to undertake a clinical trial if he is of the opinion that—

Revocation of permission to undertake clinical trial.

- 45 (a) the trial or any part thereof is being conducted in a manner which is not in accordance with the permission; or
- (b) for any other reason, the trial should not continue.

and he shall communicate the reason for his revocation of the permission to the person who had been granted the permission.

Ethics committees.

8.—(1) Where the Minister is satisfied that a proposed ethics committee for a clinical trial is competent to consider the justification for conducting the proposed clinical trial and the circumstances under which it is to be conducted, he shall give his approval of the proposed committee, which shall thereupon become the ethics committee for the proposed clinical trial and, where the ethics committee gives its approval in accordance with *subsection (2)*, for the clinical trial. 5

(2) The ethics committee for a proposed clinical trial shall consider the justification for conducting the proposed trial and the circumstances under which it is proposed to be conducted and, where the committee considers that the proposed trial is justified and it is satisfied with those circumstances, it shall give its approval to the conducting of the proposed trial and the person who is arranging for the conducting of the proposed trial shall communicate such approval to the Minister in writing. 10 15

(3) For the purposes of *subsection (2)*, the ethics committee shall not consider the proposed clinical trial justified unless it is satisfied that the risks to be incurred by participants would be commensurate with the objectives of the trial. 20

(4) Without prejudice to the generality of *subsection (2)*, the ethics committee for a proposed clinical trial shall, in considering the circumstances under which the proposed trial is to be conducted, have regard to the following matters: 25

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure;
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him: 30
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants;
- (d) the procedures proposed for compliance with *section 9*;
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial: 35
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial;
- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial: 40
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited;
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant: 45
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial;

- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential;
 - (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial;
 - (m) such other matters as may be prescribed by regulations made by the Minister under this Act.
- (5) The composition of the ethics committee may at any time be changed with the approval of the Minister.
- 10 **9.—(1)** A person shall not be a participant in a clinical trial unless a consent to such participation has been given in accordance with this section. Participants in clinical trial.
- (2) Subject to *subsection (7)*, a consent to participation in a clinical trial shall not be valid unless given in writing and signed by the person
- 15 who is to be the participant in the trial.
- (3) Any consent given for the purposes of this section shall not be valid unless—
- (a) the person so consenting is capable of comprehending the nature, significance and scope of his consent, and
 - 20 (b) it is obtained by or on behalf of the person conducting the clinical trial.
- (4) The person conducting the clinical trial shall ensure that every person shall, before giving his consent in accordance with this section, be made aware of the following matters—
- 25 (a) the objectives of the trial,
 - (b) the manner in which the substance or preparation is to be administered,
 - (c) the risks and any discomfort involved in, and the possible side-effects of, the trial,
 - 30 (d) whether or not a pharmacologically inactive substance or preparation is to be administered to some persons in respect of each of whom a consent has been given to being a participant in the trial in accordance with this section,
 - (e) such other matters (if any) as may be—
- 35 (i) prescribed by regulations made by the Minister under this Act, or
 - (ii) specified in the permission granted by the Minister under *section 4*.
- (5) Unless otherwise provided for by virtue of the permission
- 40 granted by the Minister under *section 4* or of any amendment to that permission agreed to by him under *section 5*, a clinical trial shall not be conducted on any person within the period of 6 days after the day on which the provisions of *section 9 (4)* have been complied with in respect of such person.
- 45 (6) Any person who has given his consent in accordance with this

section may withdraw it at any time and no contractual liability shall be incurred by such person from such withdrawal.

(7) Where it is proposed to conduct a clinical trial on any person suffering from an illness, the remedy for or alleviation of which constitutes an objective of the trial, the following provisions shall apply: 5

(a) where such a person is capable of comprehending the nature, significance and scope of a consent to be given for the purposes of this section but is physically unable to give such consent in accordance with *subsection (2)*, his consent clearly given in any other manner shall be sufficient where it is so given, in the presence of two witnesses present at the same time, to a registered medical practitioner who is treating him for that illness and where the consent is expressed in writing and is attested by the signatures of both witnesses; 10 15

(b) where such a person is incapable of comprehending the nature, significance and scope of a consent to be given for the purposes of this section, that person may be a participant in a clinical trial only if a written and signed consent is given for such a participation by a person or persons, independent of the person who applied to undertake or is conducting the trial, who in the opinion of the ethics committee is or are competent to give a decision on such a participation: 20 25

Provided that a clinical trial to which this subsection relates may be conducted only if the substance or preparation under trial is to be administered for the purpose of saving the life of such a person, restoring his health, alleviating his condition or relieving his suffering.

(8) No person shall offer or cause to be offered to a person for becoming or being a participant in a clinical trial any inducement or reward (whether monetary or otherwise) unless provided for by the permission to undertake the clinical trial. 30

Security for
compensation.

10.—(1) A person shall not—

(a) conduct a clinical trial, or 35

(b) administer any substance or preparation for the purpose of a clinical trial,

unless such person establishes to the satisfaction of the ethics committee that he can provide sufficient security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial. 40

(2) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening *subsection (1)* to show that he reasonably believed that the provisions of that subsection had been complied with.

Information on
clinical trials and
reports.

11.—(1) Every person who conducts a clinical trial shall— 45

(a) in respect of any place under his control which the Minister reasonably believes is being or has been used in connection with the trial, permit any person, duly authorised by the Minister, to inspect such place for the purpose of

determining whether or not the permission to undertake the trial is being or was complied with.

5 (b) comply with any request for information in relation to the progress of the trial which the Minister or any person duly authorised by him may from time to time request; and

(c) upon becoming aware of or suspecting any adverse reaction affecting a participant as a consequence of the trial being conducted, forthwith report that fact to the Minister.

10 (2) Every person, other than the person conducting the trial, who administers a substance or preparation for the purpose of a clinical trial shall, upon becoming aware of or suspecting any adverse reaction as a consequence of the substance or preparation being administered, forthwith report that fact to the person conducting the trial.

15 12.—(1) No person shall provide or cause to be provided to another person any information, evidence, documents, samples or other materials— Incorrect or misleading information, etc.

(a) for the purpose of an application to undertake a clinical trial, or

(b) in relation to a clinical trial,

20 which are incorrect or misleading.

(2) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening *subsection (1)* to show that he reasonably believed that the information, evidence, documents, samples or other materials to which the prosecution relates were correct and not misleading.

25 13.—(1) (a) Subject to *paragraph (b)*, any person who contravenes (by act or omission) any provision of this Act or any regulation under this Act or of any permission to which this Act relates shall be guilty of an offence under this section. Offences

30 (b) It shall be a good defence to a prosecution for an offence under this section relating to the administration by a person of one or more substances or preparations to show that the substances or preparations were administered for the purpose of providing emergency medical or dental treatment.

35 (2) (a) Subject to *paragraph (b)*, where an offence under *subsection (1)* is committed by a body corporate, every person who at the time of the commission of the offence was a director, manager, secretary or other officer of the body corporate shall, as well as the body corporate, be guilty of an offence under this section and shall be liable to be proceeded against and punished accordingly.

40 (b) It shall be a good defence to a prosecution for an offence under *paragraph (a)* for a person to show that the offence was committed without his knowledge and that he exercised all due diligence to prevent the

[1987.] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

commission of the offence as he ought to have exercised, having regard to the nature of his position as director, manager, secretary or other officer and to all the circumstances.

(3) Notwithstanding section 10 (4) of the Petty Sessions (Ireland) Act, 1851, summary proceedings for an offence under this section may be instituted within 12 months from the date of the offence. 5

Onus of proof of pharmacological or harmful effect.

14.—Where, in a prosecution for an offence under *section 13*, it is alleged in respect of one or more substances or preparations that they have been or were intended to be administered to persons for the purpose of a clinical trial, it shall be presumed, until the contrary is shown by the person charged, that they may have a pharmacological or harmful effect if so administered. 10

Penalties.

15.—A person guilty of an offence under *section 13* shall be liable—

(a) on summary conviction, to a fine not exceeding £1,000 or, at the discretion of the court, to imprisonment for a term not exceeding 12 months, or to both, or 15

(b) on conviction on indictment, to a fine not exceeding £10,000 or, at the discretion of the court, to imprisonment for a term not exceeding 3 years, or to both. 20

Fees.

16.—(1) The Minister may, with the consent of the Minister for Finance, specify—

(a) the scale of fees payable in respect of notifications or applications made under this Act, and

(b) such charges as he considers appropriate in relation to any matter connected with a notification or an application made or a permission granted under this Act. 25

(2) All fees and charges under this Act shall be taken and collected in such manner as the Minister for Finance may from time to time direct and shall be paid into, or disposed of for the benefit of, the Exchequer in accordance with the directions of the Minister for Finance. 30

(3) The Public Offices Fees Act, 1879, shall not apply in respect of fees payable pursuant to this Act.

Regulations.

17.—(1) The Minister may make such regulations as appear to him to be necessary or expedient to implement the provisions of this Act. 35

(2) Any regulation made by the Minister under this Act may contain such incidental or consequential provisions as appear to the Minister to be necessary or expedient for the purpose of implementing the provisions of this Act. 40

(3) Every regulation made by the Minister under this Act shall be laid before each House of the Oireachtas as soon as may be after it is made and, if a resolution annulling the regulation is passed by either such House within the next 21 days on which that House has sat after the regulation is laid before it, the regulation shall be annulled accordingly, but without prejudice to the validity of anything previously done thereunder. 45

[1987] *Control of Clinical Trials Act, 1987.* [No. 28.]

18. —The expenses incurred by the Minister in the administration Expenses
of this Act shall, to such extent as may be sanctioned by the Minister
for Finance, be paid out of moneys provided by the Oireachtas.

19. (1) This Act may be cited as the Control of Clinical Trials Short title and
Act, 1987. commencement

(2) This Act, other than sections 16 to 18 and this section and so
much of sections 1 to 15 as are necessary to give effect to section 3
(4), shall come into operation on such day as the Minister shall by
order appoint.

TEXTO 2.

"Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990: an Act to amend and extend the control of clinical trials Act, 1987, to provide certain legal immunities for the National Drugs Advisory Board in the exercise of it's functions and to provide for matters connected therewith", 11th july, 1990; No. 17 of 1990. Dublin Stationery Office".

Ley de Control de Ensayos clínicos y medicamentos, 1990: ley por la que se modifica y amplía la Ley de control de ensayos clínicos, 1987, para la inmunidad legal del Comité Nacional de Medicamentos (N.D.A.B.) en el ejercicio de sus funciones y de asuntos relacionados.



Number 17 of 1990

CONTROL OF CLINICAL TRIALS AND DRUGS ACT, 1990

ARRANGEMENT OF SECTIONS

Section

1. Definition.
2. Amendment of section 6 of Act of 1987.
3. Obligations to have security.
4. Amendment of section 13 of Act of 1987.
5. Immunities.
6. Short title, construction and collective citation.

ACT REFERRED TO

Control of Clinical Trials Act, 1987

1987, No. 28

BAILE ÁTHA CLIATH:
ARNA FHOILSIÚ AG OIFIG AN tSOLÁTHAIR.

Le ceannach díreach ón
OIFIG DHÍOLTA FOILSEACHÁN RIALTAIS, TEACH SUN ALLIANCE,
SRÁID THEACH LAIGHEAN, BAILE ÁTHA CLIATH 2,
nó trí aon díoltóir leabhar.

DUBLIN:
PUBLISHED BY THE STATIONERY OFFICE.

To be purchased through any Bookseller, or directly from the
GOVERNMENT PUBLICATIONS SALE OFFICE, SUN ALLIANCE HOUSE,
MOLESWORTH STREET, DUBLIN 2.



Number 17 of 1990

CONTROL OF CLINICAL TRIALS AND DRUGS ACT, 1990

AN ACT TO AMEND AND EXTEND THE CONTROL OF
CLINICAL TRIALS ACT, 1987, TO PROVIDE CERTAIN
LEGAL IMMUNITIES FOR THE NATIONAL DRUGS
ADVISORY BOARD IN THE EXERCISE OF ITS FUNCTIONS AND TO PROVIDE FOR MATTERS CONNECTED
THEREWITH. [11th July, 1990]

BE IT ENACTED BY THE OIREACHTAS AS FOLLOWS:

Definition.

1.—In this Act “the Act of 1987” means the Control of Clinical Trials Act, 1987.

Amendment of
section 6 of Act of
1987.

2.—In subsection (2) of section 6 of the Act of 1987, the definition of “conduct a clinical trial” is hereby amended by the substitution for subparagraph (ii) of paragraph (a) of the following:

“(ii) the principal purpose of that administration is to prevent disease in or to save the life, restore the health, alleviate the condition or relieve the suffering of, the patient.”,

and the said definition, as so amended, is set out in the Table to this section.

TABLE

20

“conduct a clinical trial” means the conducting of a systematic investigation or series of investigations for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of one or more substances or preparations on persons where such administration may have a pharmacological or harmful effect, but does not include the conducting of such a systematic investigation or series of investigations as aforesaid—

(a) where

(i) the administration of one or more substances or preparations, as the case may be, is on a patient in the ordinary course of medical practice (in the case of a

registered medical practitioner) or of dental practice
(in the case of a registered dentist) and

- 5 (ii) the principal purpose of that administration is to prevent disease in, or to save the life, restore the health, alleviate the condition or relieve the suffering of, the patient,

or

- 10 (b) where the substance or preparation concerned is to be administered to persons undergoing a course of training leading to a qualification which will entitle such a person to be registered as a registered medical practitioner or as a registered dentist or as a registered pharmaceutical chemist and where it is to be administered as part of such a course of training, or

- 15 (c) for the purpose of examining the nutritional effect of the substance or preparation concerned where that substance or preparation is a normal dietary constituent;

3.—The Act of 1987 is hereby amended by the substitution for section 10 of the following: Obligations to have security.

- 20 “10.—(1) A person shall not arrange for the conducting of a clinical trial unless such person establishes to the satisfaction of the Minister that there is available to that person security to provide for payments which, as a result of injury, loss or damage caused to any participant in the clinical trial by reason of negligence in the arrangement for the conducting of the clinical trial,
25 he shall become liable to pay to such participant by way of damages or costs.

- 30 (2) A person shall not conduct a clinical trial unless such person establishes to the satisfaction of the Minister that there is available to that person security to provide for payments which, as a result of injury, loss or damage caused to any participant in the clinical trial by reason of negligence in the conducting of the clinical trial, he shall become liable to pay to such participant by way of damages or costs.

- 35 (3) Nothing in this section shall be construed as requiring, by virtue of section 8, an ethics committee to have regard to any security for the purposes of subsection (1) or (2).

- 40 (4) It shall be a good defence for a person prosecuted for contravening either subsection (1) or (2) to show that he reasonably believed that the provisions of the subsection had been complied with.

(5) In this section ‘security’ includes a contract of insurance, a contract of indemnity, a guarantee, a surety, a warrant and a bond.”.

- 45 4.—Subsection (2) of section 13 of the Act of 1987 is hereby amended by the substitution for paragraph (a) of the following: Amendment of section 13 of Act of 1987.

“(a) subject to paragraph (b), where an offence under subsection (1) is committed by a body corporate or by a person purporting to act on behalf of a body corporate or on

behalf of an unincorporated body of persons, every other person who at the time of the commission of the offence was a director, manager, secretary or other officer (including a member of any committee of management or other controlling authority) of such body, as well as the body corporate or the person so purporting to act, shall be guilty of an offence and shall be liable to be proceeded against and punished as if he were guilty of the first-mentioned offence.”.

Immunities.

5.—(1) No action or other proceeding shall lie or be maintainable (except in the case of wilful neglect or default) against—

- (a) the Minister,
- (b) the National Drugs Advisory Board or any person acting as a member, officer or servant thereof,
- (c) an ethics committee or any member thereof,

for the recovery of damages in respect of any injury to persons or property alleged to have been caused or contributed to by reason of or arising from the discharge of any of their functions imposed by or under the *Control of Clinical Trials Acts, 1987 and 1990*.

(2) No action or other proceeding shall lie or be maintainable (except in the case of wilful neglect or default) against—

- (a) the National Drugs Advisory Board or any person acting as a member, officer or servant thereof, or
- (b) a committee established under Article 18 of the National Drugs Advisory Board (Establishment) Order, 1966 (S.I. No. 163 of 1966), or any member thereof,

for the recovery of damages in respect of any injury to persons or property alleged to have been caused or contributed to by reason of or arising from the discharge of any of the Board's functions under Article 4 of the National Drugs Advisory Board (Establishment) Order, 1966.

Short title,
construction and
collective citation.

6.—(1) This Act may be cited as the Control of Clinical Trials and Drugs Act, 1990, and, other than section 5 (2), shall be construed together as one with the Act of 1987.

(2) This Act, other than section 5 (2), and the Act of 1987 may be cited together as the *Control of Clinical Trials Acts, 1987 and 1990*.

TEXTO 3.

"Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988 (Statutory Instrument No. 321 of 1988, Dublin Stationery Office)".

Orden S.I. 321 de 1988, en aplicación de la Ley de Control de Ensayos Clínicos de 1987.

Statutory Instrument

S.I. No. 321 of 1988

Control of Clinical Trials Act, 1987
(Commencement) Order, 1988

Dublin

Published by the Stationery Office

Pl. 6097

Price: 20s

S.I. No. 321 of 1988

Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement)
Order, 1988

The Minister for Health, in exercise of the powers conferred on him by subsection (2) of section 19 of the Control of Clinical Trials Act, 1987 (No. 28 of 1987), hereby orders as follows:-

1. This Order may be cited as the Control of Clinical Trials Act, 1987 (Commencement) Order, 1988.
2. So much of the Control of Clinical Trials Act, 1987 as is not in operation on the date of this Order shall come into operation on the 6th day of December, 1988.

L.S.

GIVEN under the Official Seal
of the Minister for Health this
6th day of December, 1988.

RORY O'HANLON

Minister for Health

EXPLANATORY NOTE

(This note is not part of the Instrument and does not purport to be a legal interpretation).

The effect of this Order is to bring the Control of Clinical Trials Act, 1987 in its entirety into operation on the 6th day of December, 1988.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

GUIDELINES

(These Guidelines do not constitute a legal document and do not purport to be a legal interpretation).

INTRODUCTION

Statutory control of clinical trials involving human participants is provided for in the Control of Clinical Trials Act, 1987 (No. 23 of 1987).

The purpose of these Guidelines is to assist persons who wish to arrange for the conduct of a clinical trial by

- describing the scope and manner of implementation of the control scheme set out in the Act,
- outlining the information and documentation required, where appropriate, to be submitted to the Minister for Health for approval before a clinical trial is permitted to start,
- specifying the procedures to be adopted for the purpose of compliance with the statutory requirements

1. SCOPE OF THE ACT

1.1 Persons who can conduct a clinical trial

Section 5(1) of the Act provides that a clinical trial may only be conducted by a person who is either a registered medical practitioner or a registered dentist.

1.2 Definition of "conduct a clinical trial"

Section 6(2) of the Act defines "conduct a clinical trial" as "the conducting of a systematic investigation or series of investigations for the purpose of ascertaining the effects (including kinetic effects) of the administration of one or more substances or preparations on persons where such administration may have a pharmacological or harmful effect".

The definition of "conduct a clinical trial" provides that trials for purposes other than medicinal are covered.

The Act recognises that clinical trials may be for therapeutic or non-therapeutic purposes. Therapeutic studies involve patients where the substance or preparation under trial is administered only for the purpose of saving the life of such person, restoring his health, alleviating his condition or relieving his condition. Non-therapeutic research involves administration of substances or preparations to persons who have no personal health benefit to gain as a result of the trial.

1.3 Exemptions

The Act exempts the following from the definition of "conduct a clinical trial" -

1. where the administration of the substance or preparation to a patient comes within the ambit of ordinary medical (or dental) practice and where the principal purpose of the administration is the welfare of the patient,
2. a practical classroom demonstration where a substance or preparation is administered to a person from that class who is pursuing a course leading to a qualification in medicine, dentistry or pharmacy.
3. where the purpose is to examine the nutritional effect of a normal dietary constituent.

1.4 Schemes of control provided for in the Act

The controls envisaged by the Act in respect of clinical trials may be considered in the context of the following categories of clinical trials:-

- (1) Clinical Trials involving substances or preparations which are the subject of product authorisations under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1934, (S.I. No. 210 of 1934), and where the conditions attaching to such product authorisations are being fully complied with in the trial.
- (2) Clinical Trials involving substances or preparations which are the subject of product authorisations and where the purpose of the trial is to investigate a new use and the dosage levels proposed do not exceed those set out in the product authorisation.
- (3) Clinical Trials involving new substances or new preparations of established substances.

The procedures to be adopted for compliance with the statutory requirements in respect of the above categories of clinical trial are set out in Appendices 1, 2 and 3 respectively.

2. ETHICS COMMITTEES

2.1 Role of Ethics Committee

The role of the Ethics Committee constitutes an essential and integral part of the statutory scheme of approval for the arrangement of the conduct of the trial.

The work of the Ethics Committee is dictated by and directed towards achievement of the following main aims -

- the protection from harm of participants in clinical trials,
- the preservation of the rights and integrity of participants,
- the facilitation of good medical research in the interest of society,
- representation of the interests of the community, the investigator and of the institution involved both in the advancement of biomedical knowledge and the appropriate conduct of procedures to that end.

In pursuance of these objectives, the Ethics Committee must satisfy itself that the trial is ethically and scientifically justified, that the planning and organisation of the trial are such as to ensure that the risks and inconvenience to the participants are minimal, and that the well being of the volunteer is not being compromised in favour of the interest of scientific research.

The Act, in particular, provides that the Committee must satisfy itself in relation to the following areas:-

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure,
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him,
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,

- (d) the procedures used for the purpose of obtaining consent,
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial,
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial,
- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial,
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited,
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial,
- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential,
- (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial,
- (m) the availability of security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial.

2.2 Membership of Ethics Committee

In determining the membership of Ethics Committees the following principles shall apply -

- committees must command the technical competence and judgement to attempt to reconcile the physical and psychological consequences of participation with both the welfare of the subjects and the objectives of the investigation,
- they may also, with advantage, accommodate respected lay opinion in a manner that provides effective representation of community as well as medical interests.

The membership should, as far as possible, include both sexes and comprise both lay and medical members. As a minimum, a Committee should comprise:-

(i) Medical

Three medical practitioners, none of whom is personally involved in the study to be conducted. One practitioner at least should be independent of the institution in which the study is to be conducted. One, at least, should also be personally familiar with the conduct of clinical trials generally.

(ii) Paramedical

A person actively involved in patient care.

(iii) One professional non-medical person who is involved in administration or business.

(iv) One person with legal competence.

(v) One member of the lay public whose competence and integrity the public might be expected to respect.

In view of the role of the Ethics Committee in relation to security to compensate participants as a result of injury received in a clinical trial, it is recommended that a person with actuarial experience or the services of a bio statistician should be available to the Committee.

In cases where difficulties are experienced in the scientific evaluation of a trial recourse is recommended to the advice of external experts or of the National Drugs Advisory Board.

The Committee should ideally be of a manageable size, ie less than 12, and should elect its own Chairman.

The composition of the Ethics Committee approved by the Minister may only be changed with the approval of the Minister.

2.3 Mode of Working

The Ethics Committee should work by means of meetings to enable it to carry out its statutory functions effectively. From time to time the Committee may be required, on the basis of the nature of the matters to be considered, to circulate documentation for approval where it is not considered essential to convene a meeting. Minor applications may be dealt with immediately by the Chairman taking advice as appropriate and reviewed at a later regular meeting of the committee. Departures from the operation through meetings should be rare and only when it is not possible to convene a meeting.

Where the Committee approves of the trial it shall convey such approval to the applicant. Any amendment to a permission granted by the Minister must not be acted upon until the

Ethics Committee has given its approval to such amendment. The person arranging to conduct the clinical trial should notify the Minister for Health of the approval of the Ethics Committee to the amendment.

In order to facilitate the work of the Ethics Committee the applicant may attend meetings of the Committee in order to discuss and explain his proposals.

The Committee should decide a quorum and important decisions, such as the trial approval, should not be taken in the absence of a lay member and a medically qualified person.

3. SAFEGUARDS FOR PARTICIPANTS

3.1 Recruitment and selection of healthy participants

3.1.1 Particular care should be taken in relation to the recruitment of volunteers in non-therapeutic research studies. Every effort should be made to avoid undue inducement to vulnerable groups in society to participate in clinical trials. Those most at risk to financial pressure, include for example, the unemployed, socially disadvantaged and students. Persons working in pharmaceutical companies might also be classed as being vulnerable due to the possibility of their being unduly and subtly influenced as a result of fear of lack of promotional opportunities.

3.1.2 Generally, recruitment should be on the basis of advertisements, circulars and notices to a wide audience and not by individual approach. The amount to be paid in respect of participation should not be stated on the initial notice. Every effort should be made to ensure against the pre-dominance of certain groups in clinical trials.

Over-use of individuals should be avoided and in this regard those conducting clinical trials should issue records to participants detailing the frequency of their participation in trials. It is also recommended that reasonable lengths of time should lapse following a trial during which the participant is not allowed to participate in another trial.

3.1.3 Financial Inducement

It is accepted that healthy volunteers may be compensated financially for the discomfort and inconvenience attaching to participation in clinical trials. Reimbursement of travelling and subsistence expenses incurred may also be made. There should never be any suggestion that payments are for undergoing risk.

Because the level of inconvenience and discomfort involved varies from trial to trial, it is difficult to stipulate an exact amount. The major consideration in setting a rate is that it should be at a level which would not unduly influence a person to volunteer for a trial or give an impression of financial gain. Taking account of this it is felt that a maximum daily basic rate pitched midway between the unemployment assistance and the average industrial wage would be sufficient. Any inducement offered to a participant must be in accordance with that approved by the Minister.

When a volunteer withdraws for medical reasons related to the study, full payment should be made.

3.2 Selection of patient volunteers

- 3.2.1 In the case of a patient volunteer, the person responsible for conducting the trial is responsible for confirming that it is appropriate for that patient to participate, ie he does not have any of the conditions which would exclude him from participation:

The person responsible for conducting a trial is responsible for confirming that a normal volunteer is healthy. It should be pointed out to such volunteer that he has a responsibility for providing accurate information regarding his health and that failure to disclose relevant information might endanger his health.

The normal volunteer should complete a form -

1. attesting to his being in sound physical and mental health,
2. giving details of previous medical history (It is suggested that the agreement of the volunteer be sought to consult his G.P. re this. Where this agreement is not forthcoming then that person should not be permitted to participate in the trial).
3. giving a history of smoking, alcohol and other drug consumption,
4. indicating whether he is on medicines, prescribed or not,
5. outlining his previous participation in clinical trials.

In addition a full medical examination should preferably be carried out by an independent medical practitioner who is made aware of the purpose of the clinical trial.

- 3.2.2 As a general rule, special groups such as children, the elderly, women of child bearing potential, mentally ill and mentally handicapped should not be used in non-therapeutic clinical trials where such trials could equally well be conducted using male adults.

3.3 Informed consent

It is essential that a person participating in a clinical trial gives his informed consent before taking part in a clinical trial. Properly given, informed consent constitutes an important safeguard for the participant and in addition protects the person conducting the trial and the sponsor. For the purpose of ensuring that the consent is valid, the Act requires that

1. the consent must be given in writing and signed by the person who is the participant in the trial,
2. the person is capable of comprehending the nature, significance and scope of his consent,
3. the consent is obtained by or on behalf of the person conducting the trial.

To ensure informed consent, the person conducting the trial must make sure that the volunteer is made aware of the following matters:-

- the objectives of the trial,
- the manner in which the substance or preparation is proposed to be administered,
- the risks and any discomfort involved in and the possible side effects of the trial,
- whether or not the trial will involve the administration of placebos,
- any matters which may have been specified in the permission given by the Minister.

The Act requires that the trial shall not commence for six days following the giving of this information to the volunteer unless there are urgent reasons for the trial to commence immediately - this would normally only happen in the case of patients involved in therapeutic research. Where such an exemption is to be sought, the applicant should make the request and submit the justification for this as part of his application. The Minister for Health may under the Act permit a trial to commence before the expiration of the six day time limit depending on the nature of the trial.

In all cases the consent must be given in writing and signed by the person who is to be the participant. The consent form should include details of any foreseeable risks which may arise as a result of participating in the clinical trial. The form should be constructed in a simple manner, easily understandable to the participant. Medical terms should, as far as possible be clarified.

A person who has consented to participate in a trial may withdraw his consent without incurring any contractual liability.

The following special provisions apply in the case of patients who are not for practical or other reasons capable of giving informed consent -

- (a) Where the patient is capable of comprehending the significance of his consent but is physically unable to give his written and signed consent, he can give his consent in any other manner provided it is given in the presence of two witnesses to the doctor treating him for that illness. In such cases the consent must be expressed in writing and attested by the signatures of both witnesses.
- (b) Where the patient is incapable of comprehending the significance of the consent to be given, he can only participate in the trial if written and signed consent

to such participation obtained from a person, or persons, whom the Ethics Committee consider competent to so consent. Such a person or persons must be independent of the person arranging to conduct the trial and of the doctor or dentist conducting the trial.

3.4 Additional safeguards for participants

Places in which clinical trials are conducted should be adequately equipped to deal with all emergencies which may arise during the course of the trial. Equipment must be kept regularly serviced, trained personnel always immediately available and the facilities regularly monitored. The onus is on the applicant to satisfy the Minister and the Ethics Committee of the adequacy of his back-up emergency facilities.

4. SECURITY FOR COMPENSATION

The Control of Clinical Trials Act, 1937 is drafted in a manner that is designed to achieve the two principal objectives of facilitating the conduct of clinical trials and protecting participants in such trials. The Act recognises that clinical trials carry a potential risk to participants and the structures and procedures laid down in the Act are designed to ideally eliminate any such potential risk which may exist.

One of the basic safeguards in the Act in relation to persons participating in clinical trials is the requirement that they be adequately compensated for any injury or loss attributable to the trial regardless of whether or not there has been negligence. The Act places the onus on the applicant to satisfy the Ethics Committee that there is sufficient security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each person who may suffer injury or loss as a result of the trial. The

provision relating to compensation is sufficiently broad to enable the applicant to use his discretion in relation to the particular arrangements he wishes to make for financial compensation. In deciding on the adequacy of the financial arrangements made, it is recommended that actuarial advice should be available to each Ethics Committee (see para 2.2).

In the event of difficulties arising as a result of a clinical trial, adequate defences can be found within the Act and in the broader context of the civil law for applicants, persons conducting clinical trials and members of Ethics Committees to show that all due diligence and care in relation to procedures and to security for compensation, as appropriate, were exercised.

Procedure for Clinical Trials involving a preparation or substance which has been granted a product authorisation under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984) and where the conditions under which such product authorisation was granted are complied with (Section 2(2)).

1. NOTIFICATION

- 1.1 The attached notification of a proposal to conduct such a trial together with the appropriate fee should be forwarded to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63 Adelaide Road
Dublin 2.

- 1.2 The notification should include the following basic information:-

- (a) the name, address and description of the applicant.
- (b) name, strength and dosage form of the product together with its product authorisation number.
- (c) statement of the objectives of the trial and a brief description of the proposed trial including the dosage forms to be used.
- (d) the composition (which includes the qualifications of each member) of the committee, which will consider the justification for the trial and the circumstances under which it is to be conducted,
- (e) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial, or, where it is not possible to identify the individual persons, how such persons are to be selected.
- (f) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (g) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,

2. ASSESSMENT OF NOTIFICATION

Any request made by the National Drugs Advisory Board for further information, evidence, documents, samples or other materials concerning the proposed clinical trial, within four weeks of having received the notification must be complied with by the applicant.

- 2.2 Where the NDAB are satisfied with the composition of the committee appointed to consider the justification for the trial, the circumstances under which it is to be conducted and where the conditions under which the product authorisation was granted are complied with in respect of the substance or preparation concerned, it will notify the applicant accordingly.
- 2.3 It should be noted that, where the requirements in respect of Section 2(2) of the Act are not met, Section 2(3) or Sections 3 to 11, as the case may be, of the Act shall apply.

3. GENERAL RECOMMENDATION RE. ORGANISATION OF TRIAL

- 3.1 While trials falling into this category are not subject to the strict statutory control regime set out in the Act, it is recommended that the details set out in these Guidelines relating to

- (1) the Ethics Committee; its functions, composition, mode of working, and
- (2) safeguards for participants; their recruitment and selection, inducements, medical examinations and the matter of informed consent

should form a useful basis for the purpose of the organisation of such trial.

- 3.2 In the event of adverse reactions, the person conducting the trial must use the yellow card system for the purpose of notifying the NDAB of such reactions.

Notification of a proposal to conduct a clinical trial
(Section 2(2))

To be completed and submitted together with the appropriate fee,
ie IR£50 to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. COMMITTEE TO CONSIDER THE
JUSTIFICATION FOR CONDUCTING
THE TRIAL AND THE CIRCUMSTANCES
UNDER WHICH IT IS TO BE CONDUCTED

- (a) Identity of Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct
the trial

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant

Signature of person
wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial -----

Date -----

APPENDIX 2

Procedure for Clinical Trials involving a preparation or substance which is the subject of a product authorisation under the Medical Preparations (Licensing, Advertisement and Sale) Regulations, 1984 (S.I. No. 210 of 1984) where the purpose of the trial is to determine a new use and where the dosage levels stipulated in the product authorisation are not exceeded (Section 2(3)).

1. NOTIFICATION

- 1.1 The attached notification of a proposal to conduct a trial should be forwarded to

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63 Adelaide Road
Dublin 2.

- 1.2 A copy of the notification of the proposal to conduct the trial together with the appropriate fee should be forwarded to

Secretary
Public Health Division
Department of Health
Hawkins House
Dublin 2.

- 1.3 The notification should include the following information:-

- (a) the name, address and description of the applicant.
- (b) name, strength and dosage form of the product together with its product authorisation number.
- (c) statement of the objectives of the trial and a brief description of the proposed trial including the dosage forms to be used.
- (d) the composition (which includes the qualifications of each member) of the committee, which will consider the justification for the trial and the circumstances under which it is to be conducted,
- (e) the name, address and qualifications of each person who would conduct the clinical trial, or, where it is not possible to identify the individual persons, how such persons are to be selected.
- (f) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (g) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,

2. ASSESSMENT OF NOTIFICATION

- 2.1 Any request made by the National Drugs Advisory Board for further information, evidence, documents, samples or other materials concerning the proposed clinical trial must be complied with by the applicant. The National Drugs Advisory Board will notify the Minister for Health of its recommendation within 6 weeks of having received the notification.
- 2.2 The Minister will notify the applicant of his decision within 1 week of receiving the recommendation of the National Drugs Advisory Board.

It should be noted that, where the requirements in respect of Section 2(3) of the Act are not met, Sections 3 to 11 of the Act shall apply.

3. REVOCATION OF PERMISSION TO UNDERTAKE A CLINICAL TRIAL

In cases where the Minister, following consultation with the National Drugs Advisory Board, is of the opinion that

- the trial is not being conducted in accordance with the permission, or
- the trial should not continue for any reason

he is empowered to revoke the permission. The reason for so revoking will be communicated to the person who was granted the permission.

4. GENERAL RECOMMENDATION RE. ORGANISATION OF TRIAL

- 4.1 While trials falling into this category are not subject to the strict statutory control regime set out in the Act, it is recommended that the details set out in these Guidelines relating to
- (1) the Ethics Committee; its functions, composition, mode of working, and
 - (2) safeguards for participants; their recruitment and selection, inducements, medical examinations and the matter of informed consent
- should form a useful basis for the purpose of the organisation of such trial.
- 4.2 In the event of adverse reactions, the person conducting the trial must use the yellow card system for the purpose of notifying the NDAB of all such reactions.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

Notification of a proposal to conduct a clinical trial
(Section 2(3))

To be completed and submitted to -

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. COMMITTEE TO CONSIDER THE
JUSTIFICATION FOR CONDUCTING
THE TRIAL AND THE CIRCUMSTANCES
UNDER WHICH IT IS TO BE CONDUCTED

- (a) Identity of Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct
the trial -----

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants -----

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant -----

A copy of this notification together with the appropriate fee
IRE200 has been sent to:- The Secretary, Department of
Health, Public Health Division, Hawkins House, Dublin 2.

Signature of person
- wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial -----

Date -----

Procedure for Clinical Trials involving a preparation containing a novel drug substance or an established ingredient in a new formulation.

1. Application for permission to undertake a clinical trial
- 1.1 The attached application for permission to conduct a clinical trial should include the information set out in Schedule 1 below and should be forwarded together with the appropriate fee to:

The Secretary
Public Health Division
Department of Health
Hawkins House
Dublin 2.

- 1.2 A copy of the application together with the particular information and documentation required by the National Drugs Advisory Board (details of which will, on request, be supplied by the Board) should be forwarded to:

The Secretary
National Drugs Advisory Board
Charles Lucas House
63/64 Adelaide Road
Dublin 2.

SCHEDULE I

1. Name, address and description of applicant.
2. Statement of the objectives of the trial, a description of the proposed trial, including the identity of the drug, the dosage forms to be administered and the routes of administration and a brief statement of the justification of the administration of the drug in the context of the objectives of the trial and on the basis of the scientific evidence available.
3. Identity of the Ethics Committee including the qualifications of each member thereof.
4. Name, address and qualifications of each person who is to conduct the trial.
5. The criteria to be used for the recruitment and selection of participants.
6. Details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, for becoming a participant.

2. Examination of Application

- 2.1 The application will be examined by the Minister for Health in consultation with the National Drugs Advisory Board. The Minister may seek such further information, evidence, docs, samples and other materials as may, in his opinion, assist him in reaching a decision.

Having considered the application the Minister must make one of the following three possible decisions, after consultation with the NDAB, within a time limit of twelve weeks

- decide to grant permission for the trial
- decide to grant permission subject to certain conditions
- decide to refuse to grant permission

Where the Minister refuses an application, the reasons for such refusal will be conveyed to the applicant.

- 2.2 Where permission of the Minister for Health is granted to undertake a clinical trial, it may not proceed without the approval of the Ethics Committee for such trial. A person who is arranging for the conducting of a clinical trial must notify the Minister for Health in writing that the Ethics Committee has approved the trial. A copy of such notification should also be forwarded to the National Drugs Advisory Board. The information to be supplied to the Ethics Committee should be in such form and contain such information as to enable an evaluation of the justification and scientific soundness of the trial. In so far as possible, the information and terminology should be such as would be understood by all members of the Committee.

In particular, the information should include the following details -

- (a) the objectives of the proposed trial and its planning and organisational structure,
- (b) the qualifications and competence of each person who would conduct the clinical trial and, where appropriate, the resources available to him,
- (c) the criteria to be used for the recruitment and the selection of participants,
- (d) the procedures used for the purpose of obtaining consent,
- (e) the extent and nature of the medical examination that persons selected as participants are to undergo before participating in the clinical trial,
- (f) the extent to which the health of participants is proposed to be monitored during and after the clinical trial, including the availability of appropriately qualified staff and suitable equipment to deal with any emergency which may arise during the course of the trial,

- (g) whether or not the persons selected as participants are to undergo independent medical examination before, during or after the clinical trial,
- (h) details of the proposed method or methods by which participants are to be recruited,
- (i) details of any proposed inducements or rewards, whether monetary or otherwise, to be made for becoming or being a participant,
- (j) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to a person for conducting the clinical trial or any part of the trial,
- (k) the criteria to be used to ensure that the identity of each participant remains confidential,
- (l) any payments, whether monetary or otherwise, to be made to any person for facilities used for the purposes of the clinical trial,
- (m) the availability of security to ensure that adequate funds are available to provide appropriate compensation for each participant who may suffer injury or loss as a result of the trial.

The Ethics Committee shall notify the applicant of its decision. On granting of the approval by the Ethics Committee, the applicant is responsible for the execution of the trial in accordance with the permission granted. The applicant must also notify the Minister for Health in writing that the Ethics Committee has approved the trial. A copy of such notification should also be forwarded to the National Drugs Advisory Board.

3. Amendment of permission to undertake a clinical trial

Where the applicant proposes an amendment to a subsisting approval to a clinical trial, he must apply to the Minister to have the original permission amended. The Minister must decide, following consultation with the NDAB, and not later than 6 weeks after receipt of such application, to agree or not agree to the amendment of the permission. The applicant is notified of the decision. In general, amendments deemed to be of a minor nature will be dealt with speedily.

Where the Minister agrees to the amendment, it must not be acted upon until the Ethics Committee has given its approval. In cases where the trial had commenced, the Ethics Committee may decide to give its approval to such amendment subject to certain matters relating to the amendment being brought to the attention of participants. This arises from the fact that the nature of the amendment might be such as would affect the participant's willingness to continue to be involved in the trial.

On granting of approval to the amendment by the Ethics Committee, the applicant is responsible for the execution of the trial in accordance with the permission granted.

4. Revocation of permission to undertake a clinical trial

In cases where the Minister, following consultation with the National Drugs Advisory Board, is of the opinion that

- the trial is not being conducted in accordance with the permission, or
- the trial should not continue for any reason

he is empowered to revoke the permission. The reason for so revoking will be communicated to the person who was granted the permission.

5. Progress of the trial

Reporting of adverse reactions

During the course of the trial, the person who conducts a clinical trial must report to the Minister and the NDAB upon becoming aware of or suspecting adverse reactions affecting a participant as a consequence of the trial being conducted. In addition, any member of the support staff who becomes aware of or suspects such an adverse reaction should report that fact to the person conducting the trial. Knowledge of adverse reactions arising from the use of the substance or preparation in question elsewhere should also be notified to the Minister and the NDAB.

Requests from the Minister or the NDAB for information in relation to the progress of a trial should be complied with. The person who conducts the trial must permit inspections by authorised persons of the premises in which clinical trials are being undertaken.

CONTROL OF CLINICAL TRIALS ACT, 1987

Application Form for permission to conduct a clinical trial
to be completed and submitted to - Secretary, Public Health
Division, Department of Health, Hawkins House, Dublin 2.

1. APPLICANT

- (a) Name and address of applicant -----

- (b) Description of applicant -----

2. THE CLINICAL TRIAL

- (a) Name of the drug -----
- (b) The product authorisation
number, where applicable -----
- (c) Dosage form and strength -----
- (d) Route of administration -----
- (e) Objectives and justification
of the trial -----

3. ETHICS COMMITTEE

- (a) Identity of Ethics Committee -----

- (b) List qualifications of each
member of the Committee -----

4. CONDUCT OF CLINICAL TRIAL

- (a) Name, address and
qualifications of each
person who is to conduct the
trial -----

5. SELECTION OF PARTICIPANTS

- (a) Give details of the criteria
to be used for the
recruitment and selection of
participants -----

- (b) Give details of inducements
or rewards for becoming a
participant -----

I enclose the appropriate fee IR£400/IR£200*.

I hereby apply for permission to arrange for the conduct of the
above referred to clinical trial. A copy of this application
together with the particular information and documentation
required by the National Drugs Advisory Board has been sent
direct to - The Secretary, National Drugs Advisory Board, Charles
Lucas House, 63/64 Adelaide Road, Dublin 2.

Signature of person
wishing to arrange for the
conduct of the clinical trial _____

Date -----

*£400 where a product containing a novel drug substance is
involved.

£200 where a product containing an established ingredient in a
new formulation is involved.

1

An application for clinical trial approval should consist of ten copies of the following:

1. Application form, appropriately completed.
2. Protocol of the proposed study.
3. Names and locations of proposed investigators.
4. Site of proposed study.
5. Identification of Ethics Committee.
6. (1) In the case of studies in category 2:-
Summary of available evidence for safety of use
under the proposed conditions.
- (2) In the case of studies in category 3:-
Completed summary form of information available
from development studies.

7. The Summary Form

1. The use of this summary form is intended to facilitate the processing of applications for clinical trial approval.

7. The Summary Form (Cont'd)

2. The form is primarily intended for completion as part of applications for trials involving products in Category 3 with novel substances.
3. Because of the great diversity of trials and of the stages in drug development at which the studies are undertaken it is expected for certain sections of the summary no information may yet be available or may be unnecessary.

The applicant should complete those sections for which information is available.

Where information is not available this should be so stated.

4. A single copy of the data upon which the summary is based should accompany the application.
5. The applicant should provide justification for omissions from the data or the summary.

1. Name and Address of Applicant

2. Name and Address of Manufacturer and/or Sponsor

3. Name of Medical Preparation

4. Active Ingredient

5. Dose Form and Strength

6. Title of Clinical Study

7. Name of Investigator and Address at which Study
to be conducted

Signature of Applicant: _____

Date: _____

I Chemistry & Pharmacy

1.	Active Ingredient INN Chemical Name Laboratory Code Empirical Structure	<u>Comments from</u> <u>Assessor</u>
2.	Molecular Weight	
3.	Flow Chart of Manufacture	
	Impurities	

Available
Assay
Method
(Append)

☐

As Ingredient

☐

In Dose Form

☐

Body Fluids

☐

Body Tissues

☐

Comment from
Assessor

2. Dosage Form for Clinical Trial

Product Description

Appearance

Composition
Ingredient

Content

Composition of Placebo/Comparator
Ingredient Content

Product Specification
(Certificate of analysis to be
attached for batch to be used)

Stability	<u>Comment from</u> <u>Assessor</u>
Storage Conditions	

1. Activity relevant to intended useSummary Table

Test System	Species	Activity (E.D)		
		Test Substance		<u>Comparator</u>
		<u>10%</u>	<u>50%</u>	

System Tested	Species	Active/Inactive	

Comments from Assessor

III Pharmacokinetics

Species	Route	Dosage	C _{max}	T _{max}	Distribution	Metabolism	T _{1/2}	Elimination		
								Urine	Bile	Faeces

Assessor Comments

IV Toxicology

1. Acute Toxicity

Species	Route	LD ₁₀	LD ₅₀	Observations

2. Subacute Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	MTD	Observations

Assessor Comments:

3. Prolonged Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	MTD	Toxicity

Assessor Comments

4. Mutagenicity

Test System	Controls	Activation	Result	Assessor Comment

5. Carcinogenicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	Carcinogenicity

Assessor Comment

6. Reproduction Studies

Species	Route	Dosage Regimen	Dose Time in Relation to Gestation	Observations

Assessor Comment:

V. Clinical Pharmacology

1. Activities relevant to intended use

(1) Normal Volunteers

Test System	Effective Dose Test Substance	Comparator	Duration of Effect	
			T	C
Patients				

Assessor Comments:

V

Clinical Pharmacology (Cont'd)

2. Other Activities

List with dose level

3. Interactions Observed

Assessor Comment:

VI Clinical Trials

Investigator (Ref.)	No. Patients (age range)	Diagnosis	Dosage Regimen	Duration	Comparator	Satisfactory Response

Assessor Comments

Side Effects

System	Type	Number	Severity		
			Mild	Moderate	Severe

TEXTO 4.

"Guidelines for applications for clinical trials investigations of medicinal products for human use., February 1991 published by National Drugs Advisory Board".

Directrices para las solicitudes de realización de Ensayos clínicos, febrero de 1991, National Drugs Advisory Board (N.D.A.B.).

N A T I O N A L D R U G S A D V I S O R Y B O A R D

(An Bórd Comhairleach Náisiúnta Druganna)

**GUIDELINES FOR APPLICATIONS FOR
CLINICAL TRIAL INVESTIGATIONS OF
MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

Charles Lucas House,
63-64 Adelaide Road,
Dublin 2.

FEBRUARY 1991

Tel. 764971-7

Introduction

These guidelines should be regarded as offering general guidance concerning the information required to support an application to conduct a clinical trial and should be adapted to the particular type and phase of clinical trial proposed.

Category 1 In the case of a trial involving a product already subject to a product authorisation and used within the conditions of that authorisation reference need only be made to the current 'PA' number.

Category 2 Clinical trials may be proposed with a product subject to an authorisation but involving its use for a different indication, by a different route (with the same dose form), with a different dosage regimen.

In such circumstances, information may be required to support the safety of the product in the trial situation, possibly with additional pharmacokinetic or pharmacodynamic data.

Category 3 This category includes new products and is subdivided into

(a) new dose forms containing established active ingredients, and

(b) novel ingredient-containing formulations.

In the case of trials of 3a type, usually the only data required would be that relating to pharmaceutical information. However if a new route or new combination is to be used, toxicology and pharmacokinetic data would be expected in support of the proposal.

For trials of the 3b type, the extent of information required depends very closely on the developmental phase of the trial drug and the proposed duration of its use. There is obviously a broad spread from the novel substance to be given as a single dose to a normal volunteer once through to the formulated novel substance which has already been subjected to extensive preclinical and clinical study. An attempt has been made in the accompanying tables to give a general indication of the needs in the case of 3b trials but applicants can make specific enquiries, if they feel it necessary, when preparing applications for proposed trials.

The tables are separable, on the basis of the study phase proposed, into the following requirements:-

1. Chemical.
2. Pharmaceutical.
3. Pharmacotoxicological and Clinical.

Type of Trial	Pharmaco- dynamics Animals	Pharmaco- kinetics Animals	Toxicology					Pharmaco dynamics Man	Pharmaco kinetics Man	Clinical Trials
			Acute Subacute	Prolonged	Reproduction	Mutagenicity	Carcino- genicity			
<u>Oral or parenteral</u>										
Single dose once	Information re desired effects and adverse effects	Absorption, elimination & kinetics in rodent and non-rodent relevant parenteral route to be used plus oral route if this to be used	2 species to 2 weeks		no provided only adult males tested	yes	no	-	-	-
Repeated dose to steady state or to 2 weeks	as above		2 species up to 4 weeks at least	-	teratogenesis study in 2 species (Segment II)	Yes	No	-	-	-
Repeated dosing 1-3 months	as above with establishment of dose-blood level and response relationship	Metabolite/ impurity profile should be established	yes	2 species for 3 to 6 months by relevant routes	full studies	full range	no	yes	yes	any available reports
6 months or more			yes	2 species for 6 months to 2 years by relevant route	full studies	full range	yes or well under way	yes	full	all available reports

/cont'd

Type of Trial	Pharmacodynamics Animals	Pharmacokinetics Animals	Acute Subacute	Prolonged	Toxicology Reproduction	Mutagenicity	Carcinogenicity	Pharmacodynamics Man	Pharmacokinetics Man	Clinical Trials
Topical (dermal or mucosal) or inhalation single dose	as above	parenteral kinetics and percutaneous absorption 1-2 species or inhalation	yes per-enteral and topical/inhalation/sensitivity testing	-	-	-	-	-	-	-
Repeated dosing	as above	as above	above	4-12 weeks topical + parenteral depending on absorption & kinetics	yes	yes	-	yes	yes	available reports

CHEMISTRY REQUIREMENTS

Type of Trial	DRUG SUBSTANCE						
	Specification	Manufacture	Development Chemistry	Impurities	Batch Analysis	Stability	Bioanalytical Methods
Single dose once	Tests for identification, assay, total impurities, any other critical parameter	Flow chart with details of solvents and reagents used, specifications of starting materials and critical intermediates, purification details	Evidence of structure, potential isomerism	Total impurity levels found	To include total impurity levels found in each batch used in pre-clinical testing	At least 3 months' accelerated data in solid state, stability in solution if route of administration is parenteral	-
Repeated dose to steady-state or to two weeks	As above	As above	As above	As above	As above	As above	Yes
Repeated dosing 1-3 months, 6 months or more	As above plus tests for heavy metals, sulphated ash, residual solvents, individual impurity limits	As above plus description of synthesis, quality controls on intermediates	As above plus polymorphism, other physico-chemical characteristics, analytical development and validation	As above plus individual impurity profile, degradation routes	Individual impurity levels in each batch used in pre-clinical and clinical testing	At least six months' accelerated data	Yes

PHARMACY REQUIREMENTS

		FINISHED PRODUCT		
Type of Trial	Composition	Manufacture	Quality Control	Stability
Single dose once	Yes	Yes	Drug, excipients	Oral: None if there is less than one month between manufacture and clinical trial Parenteral: as above if stability of drug substance in solution has been provided
Repeated dose to steady-state or to two weeks	Yes	Yes	As above	Three months' data at room temperature
Repeated dosing 1-3 months, 6 months or more	Yes	Yes	As above plus in process controls and intermediate product testing.	At least six months' accelerated data at room temperature.

D E T A I L E D N O T E S O F S U B M I S S I O N S

General comments on the form of submissions

1. All applications, as well as a copy of the letter of application relating to them, should be sent to

Medical Director,
National Drugs Advisory Board,
Charles Lucas House,
63-64 Adelaide Road,
Dublin 2.

2. An application for clinical trial approval should consist of ten copies of the following:

- (1) Application form, appropriately completed,
- (2) Protocol of the proposed study.
- (3) Names and locations of proposed investigators.
- (4) Site of proposed study.
- (5) Identification of Ethics Committee.

(6) (i) In the case of studies in category 2:-

Summary of available evidence for safety of use under the proposed conditions.

(ii) In the case of studies in category 3:-

Completed summary form of information available from development studies.

A detailed Guideline is available.

(7) The Summary Form

(i) The use of this summary form is intended to facilitate the processing of applications for clinical trial approval.

(ii) The form is primarily intended for completion as part of applications for trials involving products in Category 3 with novel substances.

(iii) Because of the great diversity of trials and of the stages in drug development at which the studies are undertaken it is expected for certain sections of the summary no information may yet be available or may be unnecessary.

The applicant should complete those sections for which information is available.

Where information is not available this should be so stated.

(iv) A single copy of the dossier of the full data upon which the summary is based should accompany the application.

(v) The applicant should provide justification for omissions from the data or the summary.

3. The appropriate use of the numbering system suggested for the various sections will simplify and speed consideration of the data.
4. The use of such headings does not imply that all the information listed will be required for a particular drug. Where inappropriate, or if data is not available, indicate "inappropriate" or 'not available'.

5. Although the headings for 'Long-term toxicity tests (greater than 50% of life span)' are included in their order under Part III, it is recognized that this data may not be available at the time of the original submission, or may not be required, depending upon the nature of the drug.
6. Where published papers exist, pertaining to some facet of the work on a new drug in respect of which information is being submitted, it is requested that one copy in English accompany the submission, or if the original is not in English, one copy of the paper and one copy of an English translation.
7. It is suggested that, where applicable, recommended dosages, dosage forms, etc., of a drug be expressed in terms of the drug-base, as well as in the more usual way (e.g. as the salt).
8. The Board expects the applicant to verify that the toxicity tests in animals and the trials in human beings are carried out using the drug substance in the form in which it is to be used.

9. All studies should conform with accepted standards of good laboratory practice and good clinical practice and should formally confirm such compliance in writing. Reference should be made to the EEC Notes for Guidance on Good Laboratory Practice and Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community.
10. All material for clinical trials supplies should be manufactured in accordance with the principles and GMP and this compliance should be formally confirmed in writing.
11. All information supplied to the Board will be treated in the strictest confidence.
12. Guidelines with regard to ethical committees and informed consent and frequency of use of participants are included as appendices to this document. - Appendix 2 & 3 & 4
13. Arrangements for internal audit and monitoring of the trial should be stated.
14. It is the responsibility of the applicant to communicate to the Board any additional information, including the appearance of adverse reactions in the trial or elsewhere and the results of other investigations or any alterations to information already supplied.

Introduction to the several Parts

The information to be supplied may be considered under the following headings, the detailed contents of which are outlined in subsequent pages of this guide:-

Part I	General Information
Part II	Chemistry and Pharmacy
Part III	Experimental animal studies
Part IV	Human pharmacodynamic and metabolic studies
Part V	Clinical trials

PART ISUMMARY

1. (a) Name and Address of the applicant

(b) Manufacturer

Site of Manufacture

2. Product Form

State the precise pharmaceutical dosage form to which the application relates.

3. Active Constituents

4. Clinical Use

Provide a statement of

- (a) the proposed clinical use,
- (b) the proposed routes of administration, and
- (c) any directions for use to be included in the product labels or leaflets, if these are available.

5. Clinical trial supplies should be labelled with the following information:

- (1) Clinical trial reference number.
- (2) Name of the clinical trial sponsor.
- (3) Subject/patient name or code.
- (4) Subject/patient group code.
- (5) Single or double blind studies: the dosage regimen, batch number and expiry date.

Open studies: the name and strength of the product, the dosage regimen, the batch number and expiry date.

(6) For outpatient studies the warning "Keep out of the reach of children", and other appropriate warnings such as "For external use only".

(7) Any special storage requirements or handling or usage instructions.

6. Protocol of proposed study

PART II

CHEMISTRY AND PHARMACY

Where a product contains a novel chemical entity, the data requested in section A below should be provided. Section B is intended for finished products containing either novel chemical entities or established active ingredients.

A ACTIVE INGREDIENT NOT DESCRIBED IN A PHARMACOPOEIA

1. NAMES

1.1 Laboratory Code.

1.2 International Non-proprietary Name (INN).

1.3 Other name(s) eg British Approved Name (BAN),
United States Adopted Name (USAN).

1.4 Chemical names.

2. DESCRIPTION

2.1 Structural formula.

Where possible, the structure should be given diagrammatically with all known stereochemistry indicated.

2.2 Molecular formula.

2.3 Molecular weight of active ingredient and of therapeutically active moiety.

2.4 Physical form.

3. SPECIFICATIONS

3.1 Tests applied to each batch and the limits imposed.

3.2 Details of the analytical methods employed.

4. MANUFACTURE

4.1 Name(s) and address(es) of the active ingredient manufacturer.

4.2 A flow sheet of the manufacturing route.

Where more than one route has been used, or alternative steps are proposed, these should be given and the route and steps used to synthesise the batch for use in the clinical trial indicated.

In the case of substances produced by biological processes such as fermentation or extraction, a chart summarising the process should be presented.

4.3 A brief description of each stage in the synthetic process including details of the solvents, reagents and catalysts used.

4.4 Details of the final purification and the solvents used.

For biological products, full validation of the ability of purification procedures to remove viral, protein or nucleic acid or contaminants.

4.5 Names and specifications of the starting materials and any other material which make a significant contribution to the molecular formula. The content of significant impurities in the starting materials should be indicated.

For biological products, full details of the source of the materials and controls applied (particularly microbiological) should be provided. Due attention should be paid to controls applied to seed lot or cell bank system as described in the appropriate CPMP guidelines (MAbs, r-DNA products etc).

In the case of substances of herbal origin demonstration of freedom from microbial, herbicide or pesticide residues should be addressed.

4.6 The quality control checks which are carried out during synthesis and the specifications with which intermediates should comply.

5. DEVELOPMENT CHEMISTRY

5.1 Evidence of chemical structure (synthetic route, intermediates, elemental analysis, mass spectrum, IR, NMR, UV, other).

5.2 Potential isomerism.

5.3 Physico-chemical characteristics (solubility, physical characteristics, polymorphism, pKa and pH values, other).

5.4 Analytical development and validation. The information supplied under this section should provide an indication of the suitability and sensitivity of the analytical methods employed.

6. IMPURITIES

6.1 Potential impurities arising from the route of synthesis.

6.2 Details of the analytical methods used for the detection of impurities and results of their validation.

6.3 Information on the impurities found: the number and identity of impurities and the range of levels found for individual impurities. Identification may be by name or structure if known, or by HPLC retention time, TLC Rf value etc.

6.4 Potential degradation products and possible routes of degradation if known.

7. BATCH ANALYSIS

7.1 Batch number, batch size and date of manufacture of each batch of drug substance used in preclinical and clinical testing.

7.2 Results of tests including the impurity profile of each batch (the number and identity of the impurities and the quantity found for each impurity). The certificate of analysis for the batch of drug substance to be used in the clinical trial should be given.

- 7.3 Information on the reference standard, its characterisation, specification and results of testing.

8. STABILITY

- 8.1 Batch number, batch size and date of manufacture of each batch.
- 8.2 Analytical methods and results of validation studies on the methods if different from those given in 3.2 above.
- 8.3 Results of stability testing including details of the impurity profile of the batches, presented in the manner indicated in 7.2 above.
- 8.4 Proposed re-test date.

9. BIOANALYTICAL METHODS

- 9.1 Details of the analytical methods used to assay the drug substance in body fluids or tissues.
- 9.2 Results of studies validating the above methods.

B. FINISHED PRODUCT

1. FORMULATION

- 1.1 The composition of the finished product to be used in the clinical trial. The active ingredient should be declared quantitatively per unit dose or when this is not practicable, as a percentage of the total formulation or of a particular volume or weight as appropriate.

- 1.2 The quantitative composition of film-coating materials, colourants, flavours, perfumes, capsule shells, where applicable. Information on these constituents may be forwarded directly to the Board by the suppliers on behalf of the applicant.
- 1.3 The composition of the placebo where applicable. If a comparator is used, the name, strength, PA number and PA holder's name should be given if it is marketed in Ireland or documentary evidence that it has marketing authorisation in another country. Further evidence of quality may be required in some cases.
- 1.4 Brief description of the container and closure materials.
- 1.5 Formulations of the product used in any previous clinical trials reported in support of this application; the formulations and corresponding clinical trials should be clearly indicated.
- 1.6 Details of any pharmaceutical development work carried out. For modified-release preparations, the choice of release rates included in the dissolution specification should be justified in terms of the proposed dosage regimen or by in vivo results previously obtained. Results of preservative efficacy testing should be provided where appropriate for liquid or semi-solid dosage forms.

2. MANUFACTURE

- 2.1 Manufacturing formula.
- 2.2 Brief description of manufacturing process. Full details of any sterilisation processes should be given.
- 2.3 Brief results of any process validation studies on parameters which are considered critical for the quality of the product.

3. QUALITY CONTROL

- 3.1 The specification of each ingredient in the finished product, and placebo where appropriate, including colourants, flavours and perfumes. Where ingredients are described in the British Pharmacopoeia or European Pharmacopoeia, a reference to the monograph is sufficient.

The manufacturers of the drug substance(s) should be indicated.

- 3.2 In-process controls carried out during the course of manufacture of the dosage form.
- 3.3 Control tests on intermediate products.
- 3.4 The finished product specification of the dosage form, and of the placebo where appropriate.

- 3.5 Details of the test procedures used to test the finished product and placebo. Where tests are included in the general monograph for the dosage form in the European Pharmacopoeia or are included in a finished product monograph of the British Pharmacopoeia, a reference to the appropriate monograph is sufficient.
- 3.6 Results of validation studies undertaken on the analytical methods.
- 3.7 Results of batch analytical testing including the batch of finished product to be used in the clinical trial (which should be clearly indicated). Batch numbers, batch sizes, dates of manufacture should be stated.

4. STABILITY

- 4.1 Batch numbers, batch sizes and dates of manufacture.
- 4.2 Methods used and results of validation studies on the methods if different from the methods used to release the finished product.
- 4.3 Results of stability testing including details of the impurity profile of the batches.
- 4.4 Proposed shelf life of the product for clinical trial purposes. The length of time over which the trial will be conducted should be indicated.

PART III

1. PHARMACOLOGY OR PHARMACODYNAMICS

1.1 Evidence of activity of the drug substance in animal species, which will be pertinent to supporting the proposed or intended use of the drug in man, both qualitatively and quantitatively. Generally the studies should include the use of a comparison - a drug substance which is already therapeutically familiar in the same field of use.

1.2 Evidence of activity or lack of activity, as appropriate, of the drug substance in pertinent organ systems other than that studied above. Studies should involve the use of several species, the selection of which would be appropriate to scientific knowledge, the system and the disorder under investigation and treatment. All results should be accompanied by an adequate statement of the techniques used or by references to standard published techniques.

1.3 In the case of a drug substance which is likely to be used in association with other drugs, account should be taken of the potential for interaction in terms of pharmacodynamic and kinetic effects, and toxicity of each drug substance concerned.

The case of a medicinal product which combines two or more active ingredients should also be considered under this heading.

2. PHARMACOKINETICS

2.1 Evidence and information on absorption, distribution, storage and elimination of the drug, including the rates thereof should be provided in appropriate species, (including man where available). The question of prolonged storage or of cumulative effects should be dealt with, as well as where appropriate, possible variations with different routes of administration and different dose levels. If different formulations are to be used, evidence of absorption, blood/tissue levels and elimination should be provided for each, as well as for the drug substance as prepared for primary routine testing.

If different routes of administration are envisaged (e.g. parenteral, oral, inhalation) evidence should be provided concerning the metabolism and kinetics of drug with each distinctive route of dosage.

2.2 Evidence of the results of pertinent multiple drug dosage regimes may be required. This is of particular importance with combination products, or with a drug likely to be used concurrently with other medications.

- 2.3 The results of repeated dosage so that blood levels, half-life, etc. can be compared with those seen after single doses, to detect an effect due to enzyme induction, etc., and to establish the 'steady state' characteristics.
- 2.4 Evidence of the relationship between blood levels of drug and therapeutic and toxic effects in various species.
- 2.5 In the case of a drug substance for topical use percutaneous absorption studies should be provided, and the evidence of the degree of systemic absorption.
- 2.6 Several animal species should be studied, as well as man, and, in at least one of the animal species, the metabolism of the drug should resemble that found in man. In this species, metabolic work should be expanded and extended as appropriate.
- 2.7 A preliminary investigation of the metabolism and kinetic behaviour in a few normal human volunteers may allow a rational choice of relevant animal species to be made for further intensive laboratory study.

2.8 Details should be provided of studies designed to demonstrate the in vivo biological availability of the drug substance in the dosage forms intended for use in human beings. In the case of a product containing a drug substance present in another product of a similar type already available, it may be useful to compare availability.

In the case of a 'combination' of two or more active constituents in one product dose form it may be necessary to demonstrate the acceptable biological availability of each as used in the combination.

It is recognised that assay of drug substance in blood or other body fluids may not always be possible. In such cases demonstration of pharmacodynamic effects or of clinical response may be employed appropriately.

2.9 While requirements in the case of pharmacokinetics in man have for the sake of simplicity been considered separately under Part IV, the studies can conveniently be provided at this point instead.

3. TOXICITY

3.1 ACUTE TOXICITY, OR SINGLE DOSE EFFECTS

In designing these studies, the following requirements should be incorporated:

- (a) At least two mammalian species should be used, one a non-rodent.
- (b) Both males and females of the species in equal numbers should be dosed.
- (c) The dose levels should be chosen so as to demonstrate the range of toxicity, at least the LD_{10} , or if this is not reasonable, the maximum tolerated dose (MTD) for 7-14 days.
- (d) The routes should include a parenteral one, preferably intravenous, as well as the route identical with that proposed for use in man. The choice of route should be made to ensure that the active principle reaches the circulation.
- (e) In the case of drug substances likely to be used in combination, the tests should demonstrate the potential for interaction in relation to the toxicity of each.

3.2 CHRONIC TOXICITY OR REPEATED DOSE TOXICITY (less than 50% of life span).

- (a) The necessary duration of these studies will depend upon the likely duration of administration with the drug in man or the likely duration of exposure, but should be of sufficient length to permit a reasonable assessment of toxicity in terms of time. A relationship suggested between duration of use in participants and duration of repeated dose toxicity studies is proposed as follows:-

Duration of use in Patients	Duration of repeated dose toxicity study.
--------------------------------	--

Single or repeated doses in one 24 hour period.	2 weeks
---	---------

As above but likely to be repeated over a period of up to 7 days.	4 to 6 weeks
--	--------------

Repeated doses for 3 months
up to one month.

Repeated doses for 6 months
up to three months.

Repeated doses for 1 - 1.5 years
six months or over.

(Appropriate adjustments
should be made in the case
of drug substances
retained in the body for
prolonged periods and due
note taken of the
likelihood of repeat
courses).

- (b) The route of administration should be that intended for man but in the case of drug substances intended for topical application or inhalation, one route shall be parenteral, in addition to the topical or inhalation one, and such as to ensure entry of drug to circulation. In all cases there should be evidence of absorption.

- (c) Since these tests are intended to demonstrate toxic effects on the one hand, and the margin of safety on the other, the several dose levels of the drug substance selected for use in the species should include a level sufficiently high as to produce toxic effects, one low enough to be only 2-5 times the proposed dose level in man, and preferably an intermediate one. Appropriate control groups should be included.
- (d) In most cases the frequency of dosage should be daily (7 days weekly). The frequency will however be dependent upon the rate of absorption and elimination of the drug, and the formulation in which it will be presented, and should be based upon these features. The possibilities of adaptation, and of involvement of secondary metabolic pathways should be kept in mind.
- (e) The drug substance should be in the physical and chemical form which is intended for use in man with reference to the salt/ester, particle size, impurities, etc. Where alterations are made subsequently, relativity must be established. If a new excipient is used for the first time it should be regarded as a new drug for testing purposes.
- Evidence should be provided of the impurities profile and of stability of substance in the vehicle used.

- (f) In the case of a medicinal product containing more than one active ingredient, toxicity tests should be designed to provide evidence of the effect on the toxicity of each of the active ingredients, of the presence of the other.
- (g) At least two species should be used, in one at least of which the metabolism of the drug should resemble that in man (see pharmacokinetics).
- (h) Males and females in equal number from each species should be used. Sufficient numbers should be included in each group as to permit the optimum provision of useful data.
- (i) The results provided should include information of effects on clinical behaviour, general observations on health and normality, body weight, food and water consumption, ophthalmoscopy, parameters of haematology, biochemistry and urinalyses, gross and microscopic pathology (including organ weights).
- (j) All studies should include adequate results during predosing periods and the reversibility of toxic effects should be investigated.

3.3. REPRODUCTION STUDIES

1. These studies should be carried out on all drug substances likely to be given to women of child-bearing age. At least two species should be used, one of which should be a non-rodent. Investigators are urged to study actively the use of species other than rodents and rabbits. Young adult animals should be used and in numbers sufficient to give meaningful data. If a species has been shown to utilise and metabolise the drug in a manner identical to that in man, that species should be used in these studies wherever possible.
2. Ordinarily the studies of reproduction should include:
 - (a) a fertility study in males and females,
 - (b) a dosing study throughout pregnancy
 - (c) a peri- and post-natal dosing study (up to weaning), (In these (b) and (c) observations of offspring should permit full assessment of their integrity.

(d) studies of teratogenic capacity in two species.

Justification should be given by the investigator of any omissions.

3. Dosage levels should best be adjusted on the basis of the chronic dosing studies to achieve some maternal toxicity at the highest dose level and the expected pharmacodynamic effect (or a blood level of drug comparable to that required to produce the therapeutic effect) at the lowest dose. The intermediate dose should be the geometric mean.
4. In the case of drugs such as neuromuscular blocking agents or anaesthetics, with which standard repeated dose reproductions studies are difficult or impossible to conduct, appropriate single dose studies should be designed to mimic as far as possible the clinical situation.

5. The dose route used should be that intended for clinical use. Should a topical route of administration or inhalation be involved, a systemic route should also be used.

In the case of single dose studies, reproduction studies may be omitted provided women of child-bearing potential and children are excluded from the test procedure.

3.4.1 Mutagenicity Tests

3.4.1.1 The Board will expect tests of mutagenicity for all new drug substances and most other drug substances. In the design and conduct of these studies due account should be taken of the activity of metabolites, pro-drug and released active principle and carrier, and relevant degradation products or impurities.

3.4.1.2 A minimum of three test procedures should be used. These should be so chosen as to screen the potential for mutagenicity of the substance with and without metabolic activation, and at least two should utilise mammalian cells, one in vivo.

3.4.1.3 Suggested test procedures for use include bacterial auxotrophy reversion (Ames') test, metaphase analysis of chromosomes in cultured mammalian cells, (human lymphocytes or rat bone marrow), dominant lethal test in rodents, micronucleus test in hamsters.

3.4.1.4 Technological developments in this field are rapid and the above comments should be regarded as initial proposals subject to alteration, substitution or extension in the light of scientific progress.

In certain circumstances it may be acceptable to omit some of the tests, but such a decision must be justified.

3.4.2 TESTS OF CARCINOGENICITY AND MUTAGENICITY

Chronic, Long-Term Toxicity Tests or Carcinogenic Studies

Tests for carcinogenesis will be expected in the following circumstances:

- (i) If the drug substance bears close chemical analogy to substances known to have carcinogenic or cocarcinogenic activity, or is a hormone or has hormonal effects.

(ii) If the drug substance is likely to be used over long periods of time in man, either by continuous dosing or frequent intermittent use particularly if there is likely to be regular usage in infants, children, or in pregnant females.

(iii) If standard studies suggest that the drug substance is mutagenic, or affects the immune mechanisms.

(iv) If evidence has appeared during other studies suggesting a potential carcinogenic effect.

(v) If evidence from other tests indicates prolonged retention or sequestration of drug or its metabolites in the body.

In the case of single dose studies in which there is no evidence of retention, carcinogenicity studies may be omitted.

3.5 ADDITIONAL STUDIES

Where indicated, special tests designed to investigate local irritation (e.g. skin or eye), haemolytic potential, etc.

PART IV

HUMAN PHARMACODYNAMIC & PHARMACOKINETIC STUDIES(Clinical Pharmacology)

These studies should provide evidence of the following aspects:-

1. Dose range tolerated in man, in terms of single multiple and repeated dose regimes.
2. Levels of drug achieved, particularly in blood, with single and multiple dosage to attainment of steady state equilibrium. Where relevant, levels in bile, CSF, lymph, etc. should be examined.

In the case of drug substances for topical application e.g. to skin, mucosa, respiratory tract, serosa, evidence concerning rate and extent of absorption, duration of sojourn at site and mode of elimination should be provided also.

3. Information on biological half-life, route of metabolism, metabolites, routes of excretion, accumulation or prolonged storage in tissues in normal patients as well as those with relevant disorders.

4. Side effects occurring in association with the various dose levels used.
5. Effects of the drug substance on standard or pertinent laboratory and clinical parameters.
6. Special tests, where feasible, undertaken to demonstrate activity of the drug.
7. Where possible, effects both therapeutic and undesirable should be related to blood levels.

Part V

Results of any clinical studies conducted with the test drug should be provided.

Each report should include the following information:-

1. Trial protocol, including the name of the investigator.
2. Description of patient participants.
3. Results of monitoring of clinical and laboratory effects.
4. Side-effects observed.
5. Assessment of efficacy.

3. PROTOCOL OF PROPOSED TRIAL

The following information should be supplied in the application.

3.1 Names and addresses and qualifications of the proposed investigators. Where relevant clinical and laboratory facilities should also be identified.

3.2 The precise statement of the justification and the purpose of the study.

3.3 A copy of the protocol intended for use. The protocol should include the following:

(a) Study design (including use of controls)

(b) Criteria for selection and exclusion of patients

(c) Number of patients

(d) Dosage regime including duration to be used

(e) Position with regard to previous and concurrent therapy

- (f) Description of patient's intended environment during the study
- (g) Arrangement for maintenance of adequate documentation and records
- (h) Choice of measurement of variables, criteria, method, and frequency of assessment
- (i) Arrangements for provision, recording and storage of the formulation to be used
- (j) Methods for ensuring compliance with treatment
- (k) Criteria and arrangements for withdrawal
- (l) Method of recording of adverse reactions, their follow-up and evaluation.
- (m) Copy of record sheet intended for use.
- (n) Name and address of appropriate medical adviser co-ordinator for study.

4. The results of any completed trials irrespective of their outcome should be provided.

The description provided of the details of each of the trials should include the trial protocol, results in terms of clinical observations, laboratory investigations, use of special studies.

SUMMARY FORM

1.	Name and Address of Applicant
2.	Name and Address of Manufacturer and/or Sponsor
3.	Name of Medical Preparation
4.	Active Ingredient
5.	Dose Form and Strength
6.	Title of Clinical Study / Protocol Number
7.	Name of Investigator and Address at which study to be conducted

Signature of Applicant: _____

Date: _____

SUMMARY FORMI Chemistry & Pharmacy

1. Active Ingredient INN Chemical Name Laboratory Code Empirical Structure	<u>Comments from Assessor</u>
2. Molecular Weight	
3. Flow Chart of Manufacture	
Impurities	
Available Assay Method (Append) <input type="checkbox"/> As ingredient In Dose Form Body Fluids Body Tissues <input type="checkbox"/>	<u>Comments for Assessor</u>
2. Dosage Form for Clinical Trial Product Description Appearance	

Composition Ingredient	Content	<u>Comments from Assessor</u>
Composition of Placebo/Comparator Ingredient	Content	
Product Specification (Certificate of analysis to be attached for batch to be used)		
Stability		
Storage Conditions		

II PHARMACODYNAMICS1. Activity relevant to intended useSummary Table

Test System	Species	Activity (E.D)		
		<u>Test Substance</u>		Comparator
		<u>10%</u>	<u>50%</u>	

2. Screening

System Tested	Species	Active/Inactive	

Comments from Assessor:

III Pharmacokinetics

[illegible]

IV Toxicology1. Acute Toxicity

Species	Route	LD ₁₀	LD ₅₀	Observations

2. Subacute Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	MTD	Observations

Assessor Comments:

3. Prolonged Toxicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	MTD	Toxicity

Assessor Comments:

4. Mutagenicity

Test System	Controls	Activation	Result	Assessor Comment

5. Carcinogenicity

Species	Route	Dosage Regimen	Duration	Carcinogenicity

Assessor Comments:

6. Reproduction Studies

Species	Route	Dosage Regimen	Dose Time in Relation to Gestation	Observations

Assessor Comments:

V. Clinical Pharmacology

1. Activities relevant to intended use

(1) Normal Volunteers

Test System	Effective Dose Test Substance	Comparator	Duration of Effect	
			T	C

(2) Patients

--	--	--	--	--

Assessor Comments:

V Clinical Pharmacology (cont'd)

2. Other Activities

List with dose level

3. Interactions Observed

Assessor Comments:

VI. Clinical Trials

Investigator (Ref)	No. Patients (Age range)	Diagnosis	Dosage Regimen	Duration	Comparator	Satisfactory Response

Assessor Comments:

Side Effects

System	Type	Number	Severity		
			Mild	Moderate	Severe

GUIDELINES RELATING TO ETHICAL COMMITTEES1. Role

The role of an ethical committee should include the following:-

1. Protection of participants in studies and preservation of their rights.
2. Representation of the interests of the community, the investigator and of the institution involved both in the advancement of biomedical knowledge and the appropriate conduct of procedures to that end.
3. Protection and encouragement of investigators.

These objectives may be addressed by ensuring that the following matters are adequately considered:

1. Justification of the proposed study in terms of the objectives of the research and the means by which they are to be pursued.
2. The acceptability of the credentials of the responsible investigators and the facilities to be available to ensure protection of participants.

3. Adequacy of the experimental studies and relevant available literature in defining the potential risks to participants.
4. Method of recruitment or invitation to participate and the selection of intended participants and of the panel from which these are drawn.
5. The fully-informed consent of the participant (or of the legally acceptable guardians or persons to whom the giving of such consent can be derogated).
6. Compliance of the study protocol with generally accepted criteria in relation to planning, selection, care and surveillance of participants and confidentiality of individual results.
7. Assurance of acceptable financial arrangements relating to payment for participants, investigators and facilities used based on expenses incurred.
8. Appropriate insurance cover by applicant for participants and investigator, not only on grounds of negligence but also for payment without legal commitment should any adverse events be experienced.
9. Encouragement and facilitation of good biomedical research.

The Ethical Committee must take into account the scientific evaluation of a proposed study. It should have available an indication that the study has been found acceptable by the National Drugs Advisory Board.

The functions of the ethical committee should be clearly understood and made familiar to the public to provide it with adequate reassurance in relation to the protective role of the committee.

2. Appointment of an Ethical Committee

Authorities responsible for establishing an ethical committee will vary but these and their members should whenever possible not be restricted to one institution.

If single hospitals appoint ethical committees, membership should always include external representatives of the various medical societies e.g. Irish Medical Organisation and College of General Practitioners and their divisions, the several Health Boards, and groups and individual hospitals. The appointees should act in their individual capacities and not as representatives of those organisations. The appointing authority should continue to serve as a reference for the Ethical Committee should that body find its recommendations ignored or misapplied by applicants.

3. Membership of an Ethical Committee

THE WHO/CIOMS Guidelines offer the following advice
"committees must command the technical competence and judgment to attempt to reconcile the physical and psychological consequences of participation with both the welfare of the subjects and the objectives of the investigation - they may also, with advantage, accommodate respected lay opinion in a manner that provides effective representation of community as well as medical interests".

The following may be regarded as a minimum:

(1) Medical

Three medical practitioners, none of whom is personally involved in the study to be conducted. In the case of hospital-based committees one practitioner at least should be independent of the institution in which the study is to be conducted. In the case of a commercially based institute, no member of the committee should be an employee of that institute. One physician at least should be personally familiar with the conduct of clinical studies. General practitioners could with benefit participate in committees dealing with Phase V and VI studies.

(2) Paramedical

A nurse (or health visitor) actively involved in patient care.

- (3) One professional non-medical person who is actively and responsibly involved in administration, or business.
- (4) One person with legal training.
- (5) One member of the lay public who is concerned with people and does not hold polarised opinions on biomedical matters.

The size of the committee should not be too unwieldy but should be so designed as to facilitate the functions of the committee. Committee members should serve for 3 to 5 years to permit stabilisation of committee activities with staggering of appointments or renewal thereof to ensure continuity.

It should be open to the Ethical Committee to co-opt additional advisors should this be necessary to deal with particular problems. The committee should elect its own Chairman.

A quorum should be defined to take decisions and the minimum representatives named above should be present for any important decision. Formal meetings must be held for the purpose of reaching decisions. Minutes must be taken with an accurate record of decisions. If there is a serious divergence of opinion the trial should not proceed.

The implementation of any modifications of the protocol recommended by the Ethical Committee should be confirmed to the Committee by a revised protocol from the applicant. Adverse decisions or rejections should be conveyed to the applicant in writing together with the reasons for the decision.

The Ethical Committee should be enabled to follow up the results of its decisions by subsequent communications from the applicants in the form of interim and final reports if studies are implemented or statements of decisions to withdraw or discontinue activities together with the reasons upon which this action was based.

No formal approval of the composition of an Ethical Committee should be given, but its constitution should be notified to the Authority which should have the right of comment.

Appendix 3GUIDELINES ON INFORMED CONSENT OF PARTICIPANTS

1. Any intended participant in a clinical or bio-medical study should have given his true informed consent to the procedure before its initiation.
2. Prior to his giving consent, the nature, scope and purpose of the study should be explained to the person in such a way that he fully understands the situation. In addition, the possible effects, and the risks should be so stated that he grasps adequately the implications. The explanation should be given in the presence of a disinterested but informed witness.
3. The participant should not be subject to undue overt or covert influence or reward (as defined by internationally accepted standards) for the purpose of obtaining his consent, nor for ensuring his continuance in a study. A payment of out-of-pocket expenses together with a reasonable recompense for time and trouble - approved by the ethical committee is regarded as appropriate.

4. The participant should not be in internment by order either of a court or other lawful authority.
5. The normal participant should be assessed and proposed for that role by a medical practitioner independent of the investigator conducting the trial.
6. The form of consent may vary to some extent depending on the procedure. For minimal risk studies (e.g. a blood sample) verbal explanation and consent may be adequate.

For substantial studies, however, a clearly stated document should be made available to the participant for study and discussion and signature in the presence of a witness. This should include a brief summary of the known characteristics of the product, the experience in human beings and the possible adverse effects of its use, together with, any information of anticipated substantial effects and interactions.

7. It should be made clear to the participant that he may subsequently refuse to commence or to continue in the study at anytime, subject only to a clear declaration of his decision, and that no adverse consequence would ensue as a result.
8. The participant should also be assured of the confidentiality of his personal records.

9. Consent should only be effective if the person giving it

- (i) is capable of entering into a contract,
- (ii) is in a position to comprehend the nature, significance, and scope of the trial and to determine his decision accordingly,
- (iii) understands that, when applicable, a substance not authorised for marketing may be used or that he may receive a placebo substance, or that the marketed product is to be used under conditions for which it was not authorised,
- (iv) understands and accepts that the drug or substance may not be of any benefit to him individually,
- (v) the consent is of an absolutely personal nature, given in the presence of a disinterested person, in writing and on the understanding that such consent can be revoked.

10. In the case of a patient who is not in a position to give an informed and personal consent because he is incapable, either temporarily or permanently, of comprehending the nature, significance and scope of the trial,

(This would include infants, children, patients suffering from certain psychiatric disorders or mentally deficient or incompetent subjects),

It will be necessary for a written consent to be obtained from his legal representative and next of kin or guardian together with the signature of an appropriate witness, and of his general practitioner or an independent medical practitioner to both of whom there has been given in full an explanation of the study and its nature, significant extent of the procedures and, scope. The appropriate ethical committee should be satisfied of the acceptability of these arrangements.

11. Details of the form of consent should be included in the protocol to the clinical study and should be presented to the ethical committee.

Problem Areas for Informed Consent

1. Children

Many articles on the subject of informed consent suggest that the involvement of a child in a clinical study requires more than the informed consent of the parent or legal guardian. In so far as is possible the child subject should also give consent and, as well, the assistance of a "higher objective authority" should be invoked.

Such a body might be the investigators peer group consisting of physicians involved in the proposed study, but concerned with the child, or a mixed hospital group consisting of much the same sort of membership as a hospital ethics committee. Irrespective of the body legal opinion should be available, and possibly the opinion of the family doctor.

2. Persons with mental functional abnormality including psychiatric disorders and mental deficiency.

As in the case of the child, it is necessary to have the informed consent of the patients legal guardian, and, in so far as is possible the consent of the subject. In addition however it would seem reasonable to have an institutional 'review' committee to serve as consultant, not involved directly in the study, but in a position to ensure that the subject and his rights have been appropriately protected.

Frequency of Participation in Clinical Trials

1. Recommendations in relation to the frequency of participation in clinical trials apply to all participants whether normal or patient.
2. No subject should participate in more than one study involving radionuclides or substances known to accumulate in tissues with an unusually long half-life, (e.g. 12 months).
3. For 'single dose' or short term (less than 1 week) studies involving substances with a short $T_{1/2}$, and in which a total withdrawal of 375 ml venous blood is not exceeded, subjects should be able to participate in another study after 4 months, provided all haematological biochemical and other laboratory tests are normal.
4. For 'single dose' or 'steady state' studies involving substances with a prolonged $T_{1/2}$, (over 1 month) or in which large quantities (greater than 500 ml) of venous blood are withdrawn, subjects should only participate in another study after the lapse of a year, provided all the usual parameters are normal.
5. In the case of subjects who have participated in a long term clinical trial a decision to involve them in another trial should depend upon the duration of their involvement in the first study, and the characteristics of the product being studied. It is primarily a decision for the disinterested clinician. It may happen that subjects while agreeing to participate in a trial may be excluded or be withdrawn for various reasons. Such circumstances should be borne in mind in reaching decisions concerning involvement in further studies.

6. It is suggested that a 'register' of normal volunteer participants in clinical studies should be established by those units using such participants and retained to identify persons, dates of participation, nature of substance tested and duration of study. Intercommunication between such units should be encouraged to ensure that participants are not excessively involved in studies.
7. Intended investigators should confirm that in their selection of subjects appropriate attention is paid to previous trial participation.
8. The decision to allow participation in a trial will always depend to a large degree on the integrity of the investigator.

D. 8. I T A L I A.

TESTO 1

"Norme per la conduzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali, 6 settembre 1975 - Circolare No 77 del Ministero della Sanità - Direzione Generale del Servizio Farmaceutico".

Circular No. 77, Roma 6.9.1975, Ministerio de Sanidad, Dirección General del Servicio Farmacéutico. "Normas para la realización de la experimentación clínica de los medicamentos".



Roma. 6. - 9. - 1975

Ministero della Sanità

DIREZIONE GENERALE DEL
SERVIZIO FARMACEUTICO

800.2.AG.351/6395

Proposta al Seglio del

Y.D.

OGGETTO: Norme
per la conduzione delle
sperimentazioni clini-
che dei medicinali.-

e, p.c. : AI PRESIDENTI DELLE GIUNTE REGIONALI
DELLE REGIONI A STATUTO SPECIALE

LORO SEDI

AI MEDICI PROVINCIALI DELLE REGIONI
A STATUTO ORDINARIO

LORO SEDI

ALLA ASSOCIAZIONE NAZ.LE INDUSTRIA
CHIMICA - Via Fatebenefratelli, 10

M I L A N O

ALLA ASSOCIAZIONE INDUSTRIE CHIMICHE
FARMACEUTICHE - ASSOFARMA

Via G. Romagnosi, 18/a R O M A

ALLA ASSOCIAZIONE NAZ.LE INDUSTRIA
FARMACEUTICA ITALIANA - FARMUNIONE

Via I. Nievo, 61 R O M A

ALLA FEDERAZIONE NA.LE DEGLI ORDINI
DEI MEDICI - Via Cola Di Rienzo, 80

R O M A

ALLA FEDERAZIONE DEGLI ORDINI DEI
FARMACISTI ITALIANI - Via Palestro, 70

R O M A

ALLA ASSOCIAZIONE NA.LE AZIENDE DISTRI-
BUTTRICI SPECIALITA' MEDICINALI

Via Cassiodoro, 5 R O M A

~~~~~

A completamento delle istruzioni impartite con le circola-  
ri ministeriali n. 19 del 30.1.70 e n. 147 del 27.10.72 riguardanti  
rispettivamente: "Istruzioni per la descrizione delle caratteristi-  
che tecnico farmaceutiche e dei metodi di controllo di una speciali-  
tà" e "Norme per i saggi farmacologici e tossicologici dei medicamen-  
ti", nello spirito della II<sup>a</sup> direttiva della Comunità Economica Euro-  
pea del febbraio u.s. e alla luce dei risultati degli studi effettua-

ti dagli ~~Esperti dei Paesi comunitari~~ e di quelli riuniti in un gruppo di lavoro "ad hoc" del Consiglio d'Europa, al fine di emanare dettagliate norme per l'applicazione della direttiva succitata e, più in generale, per indirizzare coloro cui compete la formazione e la raccolta dei protocolli clinici da sottoporre alle Autorità competenti preposte alla registrazione delle specialità medicinali, questo Ministero ritiene opportuno emanare delle istruzioni inerenti lo svolgimento della sperimentazione clinica delle specialità medicinali di cui viene richiesta la registrazione.

Occorre tuttavia precisare che tali istruzioni costituiscono un insieme di norme operative che, se osservate dagli sperimentatori, possono consentire, soprattutto nel caso di nuovi medicinali, una migliore valutazione delle sperimentazioni cliniche da parte degli Organi preposti all'esame di queste ultime in sede di domanda di registrazione, ma dalle quali gli sperimentatori stessi possono discostarsi purchè di ciò forniscano le debite giustificazioni. Naturalmente l'esecuzione delle prove cliniche può variare, caso per caso, anche in considerazione di motivi di ordine etico.

#### GENERALITA'

- 1) Le prove cliniche, aventi lo scopo di dimostrare l'efficacia terapeutica di un medicamento alle dosi previste, devono essere sempre precedute da esperimenti farmaco-tossicologici sufficienti ed effettuati sugli animali secondo la circolare n. 147 del 27.10.1972. Il responsabile della sperimentazione clinica deve essere a conoscenza del suddetto rapporto farmaco-tossicologico completo e di ciò dovrà dare assicurazione nella premessa della sua relazione a norma della circolare n. 54 bis del 30.3.1967. Qualora poi la sperimentazione riguardi specialità medicinali di nuova istituzione, vale quanto riportato nella circolare n. 35 del 9.4.1975.

Inoltre ~~nella~~ parte introduttiva il responsabile della sperimentazione clinica dovrà dichiarare la composizione qualitativa completa (eccipienti, coadiuvanti, solventi, ecc.) del medicamento oggetto della sperimentazione medesima.

- 2) Di regola tali prove è bene vengano suddivise in: a) prove pilota o preliminari e b) prove cliniche su larga scala.

#### Prove pilota o preliminari

- 3) Le prove pilota o preliminari, condotte in ambiente ospedaliero e sotto stretto controllo del responsabile della sperimentazione, hanno lo scopo di determinare il più adatto campo di applicazione del medicamento, la sua tollerabilità e di individuare l'efficacia del trattamento.

In generale comprendono sperimentazioni intese ad accertare l'assorbimento, il metabolismo, l'escrezione e la biodisponibilità del medicamento, a determinare e confermare le dosi e la via di somministrazione; ad indicare gli eventuali effetti collaterali da seguire e le analisi da espletare.

Esse generalmente si eseguono su un numero ristretto di soggetti o su piccoli gruppi di pazienti, dei quali dovrà essere fornita una anamnesi particolarmente accurata ed estesa.

I criteri di scelta di questi pazienti possono variare a seconda dell'impiego terapeutico del medicamento: in alcuni casi può essere indicato un gruppo omogeneo di malati: in altri il metodo della scelta randomizzata può dare maggiori garanzie nella valutazione della efficacia.

#### Sperimentazione clinica allargata

- 4) Le prove cliniche su larga scala o allargate, condotte in ambiente ospedaliero e sotto stretto controllo del responsabile della sperimentazione, hanno lo scopo di confermare l'efficacia e l'utilità del trattamento previsto.

Esse dovranno essere iniziate quando i risultati delle prove

preliminari abbiano dato indicazioni favorevoli sull'efficacia del trattamento e sulla tollerabilità del medicamento. In alcuni casi ulteriori esperienze su animali possono rendersi necesarie prima di iniziare tali sperimentazioni.

- 5) L'esecuzione della sperimentazione può variare, come già detto, caso per caso, anche in funzione di considerazioni di ordine etico. Per principio essa deve essere realizzata in forma di "prove cliniche controllate". Di preferenza, l'efficacia del medicamen-  
to deve essere valutata mediante prove comparative con uno o più  
medicamenti noti; tale confronto, comunque, non deve avere lo sco  
po di stabilire una eventuale superiorità del nuovo medicamento.  
Nel caso in cui il medicamento oggetto della sperimentazione do-  
vesse produrre, nel decorso della malattia, miglioramenti così  
evidenti da non mettere in dubbio la sua efficacia terapeutica,  
si potrà prescindere da tale principio.

Nei casi in cui si tratti di individuare l'efficacia di  
un medicamento in cui effetti si dimostrino ampiamente soggettivi,  
cioè quando si tratti di prove in cui l'effetto terapeutico  
non sia obiettivamente valutabile e nei casi in cui si voglia ot-  
tenere una risposta sulla attività, privata da qualsiasi influenza  
di natura psicologica sia da parte del medico sia da parte del ma-  
lato, per ridurre al minimo gli errori di valutazione sarà opportu-  
no, nella misura del possibile, ricorrere a prove cliniche controllate  
mediante esperienze a doppio cieco. In questi casi e sempre  
nella misura del possibile (ad es. quando questo procedimento non  
solleva obiezioni di ordine morale) può essere utile confrontare  
gli effetti del medicamento con quelli di un "placebo" per ben  
distinguere i veri effetti farmacologici dalle reazioni psicolo-  
giche che qualsiasi somministrazione di medicinali provoca.

Se possibile le ricerche dovranno essere tutte progetta-  
te e realizzate in maniera da permettere una razionale elabora-  
zione statistica corrispondente allo scopo che esse si prefiggo-  
no; in nessun caso l'impiego di un elevato numero di pazienti do

vrà essere considerato atto a sostituire una prova controllata  
benn eseguita.

Gli eventuali rischi terapeutici dovranno avere lo stesso risalto dei vantaggi.

Le indicazioni sull'efficacia e sull'innocuità devono essere basate su dati sperimentali certi e non su impressioni o valutazioni non confermate.

### Associazioni

6) Nel premettere che le associazioni dei medicinali dovranno essere limitate a quelle veramente utili e opportune, la sperimentazione clinica di tali medicinali dovrà fornire la dimostrazione anche dell'utilità e dei vantaggi terapeutici. In particolare dovrà essere fornita la documentazione seguente :

- a) per le associazioni di medicinali aventi lo stesso effetto principale e per le quali si vuol dimostrare un effetto di somma o additivo, dovrà essere fornita la dimostrazione che la somministrazione della associazione a dosi singole ridotte produce gli stessi effetti e/o è più efficace del dosaggio abituale dei vari componenti;
- b) per le associazioni di medicinali che hanno lo scopo di controbilanciare o ridurre gli effetti collaterali indesiderati, dovrà essere fornita la dimostrazione che gli effetti terapeutici richiesti restano immutati. In ogni caso l'assenza di qualsiasi forma di antagonismo o di interazione, in relazione agli effetti terapeutici richiesti, dovrà essere evidenziata;
- c) per le associazioni che hanno lo scopo di evitare l'abuso di un determinato medicamento, è necessaria la dimostrazione di tal assunto e che l'effetto clinico del componente principale non viene modificato;
- d) per le associazioni di antibiotici valgono le norme impartite con la circolare n. 39 del 24.2.1970.

In tutti i casi dovrà essere fornita la dimostrazione che la ~~disponibilità~~ <sup>biologica</sup> dei singoli componenti attivi non viene modificata, salvo che nei casi in cui ciò sia specificatamente richiesto (ad es. azione ritardo). Tale dimostrazione dovrà avere riscontro con prove "in vitro" idonee al controllo dei lotti successivi di produzione.

#### DOCUMENTAZIONE (Protocolli)

- 1) La documentazione dovrà essere presentata in modo da poter permettere un giudizio scientifico sull'efficacia terapeutica e sull'innocuità del medicamento e sulla corrispondenza della specialità ai criteri previsti per la registrazione. Per questi motivi dovranno essere comunicati i risultati di tutte le prove cliniche effettuate sia favorevoli che sfavorevoli.
- 2) La premessa dovrà essere costituita dagli obiettivi della sperimentazione e dal piano di esecuzione.
- 3) Le informazioni relative alle prove preliminari dovranno riguardare in primo luogo :
  - 1) ciascun ricercatore, che dovrà essere identificato col suo nome e indirizzo, le sue funzioni, i suoi titoli universitari, le sue attività ospedaliere;
  - 2) l'ambiente clinico sede delle prove;
  - 3) il numero e i criteri di scelta dei soggetti e/o dei gruppi di pazienti e come essi sono stati raggruppati;
  - 4) la descrizione accurata dell'anamnesi di tutti i soggetti e pazienti;
  - 5) La natura e la forma clinica delle eventuali malattie considerate;
  - 6) i criteri di valutazione degli effetti;
  - 7) i metodi utilizzati per l'analisi dei risultati.

Se una o più di queste informazioni non vengono fornite, la

4) Si dovranno poi descrivere i risultati :

- a) delle ricerche che dimostrino la reale esistenza, a livello umano, di effetti suscettibili di fornire un'accettabile motivazione degli impieghi terapeutici proposti;
- b) delle ricerche, quando occorra, mirate alla conoscenza degli aspetti del metabolismo umano.

Se questi dati mancano totalmente o parzialmente dovranno esserne indicate le ragioni.

Se il medicamento è destinato ad un uso continuato o ad una somministrazione prolungata, dovranno essere fornite informazioni sulle eventuali modifiche degli effetti in relazione alla somministrazione prolungata.

Se il medicamento è abitualmente indicato per essere somministrato contemporaneamente con altri, dovranno essere fornite informazioni sulle ricerche effettuate sull'utilizzazione concomitante, allo scopo di constatare eventuali modifiche degli effetti.

5) Per quanto concerne le informazioni relative alla sperimentazione clinica allargata (cartelle cliniche) :

A) Ciascun ricercatore, identificato come detto sopra, dovrà indicare per ciascun paziente, identificato ad es. con il nome, le iniziali del cognome ed il numero della cartella clinica : .

- 1) il luogo e l'epoca del trattamento;
- 2) i criteri in base ai quali è stato selezionato;
- 3) il sesso e l'età;
- 4) l'anamnesi;
- 5) la diagnosi e il motivo della somministrazione del medicamento;
- 6) la nosologia e le ragioni della sua scelta;



- 8) la frequenza della somministrazione e le precauzioni prese all'atto della somministrazione;
- 9) la durata del trattamento e il periodo di osservazione successivo;
- 10) i trattamenti anteriori eventualmente praticati;
- 11) gli eventuali trattamenti concomitanti e la loro motivazione;
- 12) la dieta alimentare, se del caso;
- 13) la periodicità delle osservazioni corrispondenti ai criteri scelti.

B) Dovranno inoltre essere riportate :

- 1) tutte le osservazioni cliniche e i risultati, sia quelli favorevoli, sia quelli sfavorevoli, con annotazione completa di quelli relativi ai controlli di efficacia, necessari ai fini della valutazione della domanda ed ottenuti con metodi sperimentali obiettivi, di ciascuno dei quali dovrà essere indicato il grado di precisione e di accuratezza;
- 2) tutte le informazioni relative agli effetti secondari constatati, favorevoli e non, e alle precauzioni adottate in proposito (il nesso di causalità deve essere studiato con la stessa esattezza con la quale viene normalmente accertata una azione terapeutica);
- 3) tutte le informazioni relative alla tollerabilità generale con eventuale indicazione del controllo biologico messo in atto durante e dopo il trattamento e, se del caso, a quella locale, distinguendo gli effetti degli eccipienti da quelli del medicamento;
- 4) una conclusione su ogni caso particolare.

La mancanza di uno o più elementi di cui ai punti A) e B) dovrà essere giustificata.

Nel caso di difficoltà pratiche nella trasmissione di tali dati individuali, il mancato inoltrare al Ministero della Sanità, dovrà essere giustificato, purché non vi siano dubbi sulla

I documenti originali, sui quali sono basati i dati forniti, nonché la ~~codificazione~~ ~~che~~ permette di stabilire il legame fra detti documenti e i pazienti interessati, dovranno, in ogni caso, essere conservati, per un periodo di almeno cinque anni a decorrere dalla trasmissione della documentazione al Ministero della Sanità, a cura del responsabile della sperimentazione ~~o dell'Ente~~ da cui esso dipendeva al momento della sperimentazione stessa.

### SOMMARIO E CONCLUSIONI GENERALI

Le osservazioni individuali formulate nel capitolo precedente dovranno essere riassunte in un sommario da allegare alla domanda di registrazione. Tale sommario servirà a dare una visione di insieme delle prove e dei relativi risultati.

In particolare tale sommario dovrà comprendere le indicazioni seguenti :

- 1) il numero dei pazienti trattati, suddivisi per sesso nonché la scelta e la composizione dei gruppi sottoposti al esame e a prove comparative;
- 2) i criteri in base ai quali determinati pazienti sono stati esclusi dalla sperimentazione;
- 3) se il gruppo: a) non è stato sottoposto ad alcun trattamento terapeutico; b) ha ricevuto un medicamento di confronto ad effetto noto; c) ha ricevuto un placebo, in caso di prove controllate svolte nelle condizioni sopraindicate;
- 4) la presenza e la frequenza degli effetti secondari constatati e la eventuale sensibilità di alcuni soggetti: bambini, donne gestanti, persone anziane o soggetti in particolare stato fisiologico, ecc.;
- 5) le indicazioni terapeutiche desunte;
- 6) le controindicazioni;
- 7) la posologia in funzione delle condizioni normali o, se del caso, eccezionali, di somministrazione;

~~9) le precauzioni nell'uso;~~

10) gli eventuali fenomeni di abitudine, di tossi-  
comania o di privazione;

11) le interazioni constatate con altri medicinali  
sommministrati contemporaneamente;

12) la valutazione statistica dei risultati, conse-  
guente alla pianificazione della sperimentazio-  
ne, e la variabilità calcolata in rapporto al  
tipo di risposta clinica desiderata.

#### DEROGHE

Quando il richiedente può provare, per determinate in-  
dicazioni terapeutiche, di non essere in grado di fornire informa-  
zioni complete sull'effetto terapeutico e la non nocività del me-  
dicamento nelle normali condizioni di impiego in quanto :

- a) le indicazioni per le quali il medicamento deve es-  
sere utilizzato, sono tanto rare che non è possibi-  
le fornire le informazioni complete;
- b) il grado di sviluppo scientifico e tecnologico non  
consente di fornire le indicazioni complete;
- c) i principi universalmente riconosciuti di deontolo-  
gia medica vietino di raccogliere tali dati infor-  
mativi e la documentazione relativa.

L'autorizzazione alla registrazione può essere rilascia-  
ta alle seguenti condizioni :

- a) che la specialità medicinale considerata sia vendu-  
ta solo su prescrizione medica e, ove occorra, la  
sua somministrazione avvenga soltanto sotto stretto  
controllo medico, eventualmente in ambiente ospeda-  
liero;
- b) che il foglio illustrativo unito alla specialità e  
tutte le altre informazioni di carattere sanitario  
richiamino l'attenzione del medico sul fatto che,  
sotto determinati aspetti, che vanno menzionati, non  
esistono ancora sufficienti elementi di informazione  
sul medicamento considerato.

Il responsabile della sperimentazione infine dovrà, nelle

conclusioni generali, pronunciarsi, nel quadro della sperimentazione, sulla tollerabilità e l'efficacia del medicamen-  
to nelle condizioni normali di impiego con tutte le precisa  
zioni utili alla loro valutazione (posologia, durata del  
trattamento, eventuali precauzioni d'impiego, ecc.).

Le SS.LL. sono pregate di portare a conoscenza di  
quanto sopra le ditte ed enti produttori di specialità medi-  
cinali nel territorio di loro competenza.

IL MINISTRO

F.to GULLOTTI

PER COPIA CONFORME

IL DIRETTORE GENERALE



**TEXTO 2.**

"Decreto Ministeriale 28 luglio 1977, Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo. Gazzeta Ufficiale della Repubblica Italiana No. 216, 9.8.1977".

Decreto Ministerial del 28.7.1977 "Regulación para certificar la composición y seguridad de nuevos fármacos antes de ser experimentados en el hombre", Gaceta Oficial de la República Italiana No. 216, de 9.8.1977.

Considerato che la dichiarazione d'importazione concernente l'operazione predetta è stata accettata dalla dogana di Trieste, limitatamente al valore di \$ 268.277,25 con un ritardo da due a duecentouno giorni rispetto alla scadenza dell'impegno valutario in questione;

Viste le risultanze dell'istruttoria condotta dall'Ufficio italiano dei cambi - Ispettorato, ai sensi della circolare « Scambi con l'estero », cap. I, par. 12, A), trasmesse al Ministero del commercio con l'estero con nota n. 987380 del 4 marzo 1977 unitamente alla relativa documentazione;

Ritenuto che da tale esame emerge che il ritardo è dovuto a circostanze di natura commerciale relative alle difficoltà contingenti di vendita sul mercato interno, e che tali fatti non possono, neppure sotto la motivazione fatta dall'interessata, essere considerati idonei ad escludere, ai sensi dell'art. 5 della citata legge n. 1126, la imputabilità della ritardata importazione alla ditta medesima;

Decreta:

#### Art. 1.

Ai sensi dell'art. 4 della legge 20 luglio 1952, si dispone l'incameramento a favore dell'erario dello Stato della cauzione prestata dalla ditta Italsent S.r.l. di Milano, mediante fidejussione della Banca nazionale del lavoro di Milano, limitatamente alla misura del 5% di dollari 268.277,25 di cui al mod. B-Import sopraindicato.

#### Art. 2.

L'Ufficio italiano dei cambi provvederà all'esecuzione del presente decreto, che sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 18 luglio 1977

(8351)

Il Ministro: OSSOLA

#### DECRETO MINISTERIALE 20 luglio 1977.

Nomina dei componenti il comitato e il collegio sindacale del Fondo centrale di garanzia per le autostrade e per le ferrovie metropolitane.

#### IL MINISTRO PER IL TESORO

Vista la legge 28 marzo 1968, n. 382, recante norme per agevolare il finanziamento degli enti concessionari della costruzione e dell'esercizio di autostrade;

Visto, in particolare, l'art. 6 di detta legge che ha istituito un Fondo centrale di garanzia per le autostrade con personalità giuridica e gestione autonoma e con un proprio comitato amministrativo e collegio sindacale;

Visti gli articoli 13 e 16 delle norme sulla organizzazione dei servizi, sulla amministrazione, sulla gestione, sul funzionamento e sulle modalità di intervento del fondo in parola, approvato con decreto ministeriale 29 maggio 1969 (*Gazzetta Ufficiale* n. 156 del 23 giugno 1969);

Vista la legge 29 dicembre 1969, n. 1042, recante disposizioni concernenti la costruzione e l'esercizio di ferrovie metropolitane che ha disposto, tra l'altro, che il fondo in parola assume la denominazione di « Fondo centrale di garanzia per le autostrade e per le ferrovie metropolitane » e ha stabilito l'integrazione del comitato del Fondo stesso con un rappresentante degli enti locali o degli enti o società concessionari;

Visti i propri decreti in data 26 aprile 1973 e 15 gennaio 1976 con i quali sono stati nominati gli attuali componenti dei suddetti organi;

Considerato che occorre provvedere al rinnovo degli organi medesimi;

Viste le designazioni pervenute;

Decreta:

Il comitato amministrativo e il collegio sindacale del Fondo centrale di garanzia per le autostrade e le ferrovie metropolitane sono così composti:

#### Comitato amministrativo:

Prestipino dott. Pietro, in rappresentanza del Ministero del tesoro, con funzioni di presidente;

Ruggiero dott. Felice, in rappresentanza del Ministero del tesoro;

Ciminino dott. Gennaro, in rappresentanza del Consorzio di credito per le opere pubbliche;

Ventura dott. Antonio, in rappresentanza degli altri istituti di credito operanti nel settore del finanziamento agli enti autostradali;

Cerutti avv. Arduino, in rappresentanza degli enti concessionari per la costruzione ed esercizio di autostrade;

Gangemi avv. Franco, in rappresentanza degli enti locali o degli enti o società concessionari.

#### Collegio sindacale:

Di Blasi dott. Ludovico, in rappresentanza del Ministero del tesoro, con funzioni di presidente;

Pajusco dott. Daniele, in rappresentanza degli istituti di credito operanti nel settore del finanziamento agli enti autostradali;

Morelli avv. Renzo, in rappresentanza degli enti concessionari per la costruzione ed esercizio di autostrade.

I predetti resteranno in carica per la durata di tre anni in conformità alle vigenti norme.

Il presente decreto verrà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, addì 20 luglio 1977

Il Ministro: STAMMARI

(8357)

#### DECRETO MINISTERIALE 28 luglio 1977.

Regolamento per l'esecuzione degli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo.

#### IL MINISTRO PER LA SANITA'

Visto l'art. 1, secondo comma, lettera b), della legge 7 agosto 1973, n. 519, recante modifiche ai compiti, all'ordinamento ed alle strutture dell'Istituto superiore di sanità;

Ritenuta l'opportunità di disciplinare l'attività dell'Istituto stesso in ordine all'accertamento della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo;

Vista la proposta del comitato amministrativo dell'Istituto medesimo;

Sentito il consiglio dei direttori di laboratorio;

Visto l'art. 62 della legge 7 agosto 1973, n. 519;

Vista la legge 13 marzo 1958, n. 296;

## Decreta:

## Art. 1.

Ai fini degli accertamenti di cui all'art. 1, secondo comma, lettera I), della legge 7 agosto 1973, n. 519, per prodotto farmaceutico di nuova istituzione si intende:

a) un prodotto farmaceutico mai usato sull'uomo a scopo profilattico, terapeutico, diagnostico o per ripristinare correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo;

b) un prodotto farmaceutico che risulti da una nuova associazione dei farmaci già registrati, ovvero da associazione di farmaci con rapporti di dosaggio diversi da quelli esistenti in specialità medicinali già registrate;

c) un prodotto farmaceutico già registrato per il quale vengono proposti diversa forma farmaceutica, eccipienti mai impiegati nella formulazione di medicinali, nuove vie di somministrazione, nuove indicazioni, posologie superiori a quelle già approvate;

d) un prodotto farmaceutico già sperimentato nell'uomo e/o registrato in Paesi esteri, ma che venga dichiarato nuovo da una determinazione del Ministero della sanità.

## Art. 2.

Per accertamento della composizione di un prodotto farmaceutico si intende la verifica quantitativa e qualitativa del o dei principi attivi e, ove rilevante, degli eccipienti o coadiuvanti. I metodi di analisi proposti dal richiedente devono risultare sperimentalmente idonei a tale verifica.

## Art. 3.

Per accertamento dell'innocuità di un prodotto farmaceutico, prima della sperimentazione clinica sull'uomo, si intende la valutazione del rapporto fra rischio prevedibile in base ai dati farmaco-tossicologici e benefici ipotizzabili in base ai dati della sperimentazione farmacologica e alle ipotesi terapeutiche che vengono proposte.

## Art. 4.

La domanda riguardante gli accertamenti della composizione e della innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione, indirizzata al Ministero della sanità - Direzione generale del servizio farmaceutico, deve essere corredata da:

a) documentazione e materiali pertinenti all'accertamento della composizione, come da allegato 1;

b) documentazione pertinente all'accertamento dell'innocuità, come da allegato 2;

c) programma di sperimentazione clinica come da allegato 3.

## Art. 5.

Il Ministero della sanità, accertata l'esistenza delle condizioni di cui all'art. 1, trasmette la documentazione all'Istituto superiore di sanità il quale provvede agli accertamenti di legge.

E' facoltà dell'Istituto di richiedere supplementi di documentazione, colloqui con esperti designati dal richiedente o di proporre controlli presso le officine di produzione o presso i laboratori dove sono state condotte le indagini farmacotossicologiche.

Tali richieste sono inoltrate al Ministero della sanità per i successivi provvedimenti.

## Art. 6.

L'Istituto superiore di sanità, sulla base della documentazione di cui agli articoli 4 e 5 e agli allegati numeri 1, 2 (parte I), e 3 del presente regolamento, esprime la propria valutazione riguardo alla composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione. L'Istituto superiore di sanità partecipa con propri esperti, designati dal comitato amministrativo e nominati dal Ministro per la sanità, alla commissione consultiva per l'accertamento dei requisiti tecnici delle specialità medicinali anche ai fini di esprimere parere sulle ulteriori documentazioni farmaco-tossicologiche necessarie per l'estensione delle prove sull'uomo dalla sperimentazione pilota o preliminare a quella allargata, in base a quanto indicato nell'allegato 2 (parte II).

## Art. 7.

Per l'espletamento degli accertamenti di cui al presente regolamento è istituita presso l'Istituto superiore di sanità la commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione.

Tale commissione, nominata dal Ministro, è composta come segue: il direttore dell'Istituto superiore di sanità, presidente; il direttore generale del servizio farmaceutico, il direttore del laboratorio di chimica del farmaco; il direttore del laboratorio di farmacologia; il direttore del laboratorio di malattie batteriche e virali, il direttore del laboratorio di biologia cellulare e immunologia, in qualità di membri di diritto; dieci esperti appartenenti alla carriera direttiva tecnica dell'Istituto superiore di sanità, designati dal direttore dell'Istituto su proposta dei rispettivi consigli di laboratorio e così ripartiti: chimica del farmaco n. 2, farmacologia n. 2, malattie batteriche e virali n. 1, patologia non infettiva n. 1, biologia cellulare e immunologia n. 1, tossicologia n. 1, parassitologia n. 1, epidemiologia e biostatistica n. 1, due esperti appartenenti alla carriera direttiva della direzione generale dei servizi farmaceutici.

Il mandato degli esperti è biennale e può essere rinnovato.

## Art. 8.

La commissione si riunisce una volta al mese o per espressa convocazione del presidente.

La commissione:

a) esamina le richieste di accertamento trasmesse dal Ministero della sanità e propone le assegnazioni ai laboratori riconosciuti competenti;

b) formula proposte per la designazione di esperti esterni, che ritiene necessario siano interpellati dai laboratori competenti al fine dello svolgimento degli accertamenti;

c) discute le relazioni approvate dai Laboratori ai fini della formulazione della valutazione finale.

## Art. 9.

I direttori dei laboratori investiti della trattazione della pratica inviano al direttore dell'Istituto una relazione che deve contenere:

a) un giudizio sulla documentazione presentata con particolare riguardo alle metodiche adoperate, ai dati ottenuti e dalle ulteriori indagini sperimentali eventualmente espletate;

b) la individuazione della composizione quali-quantitativa del prodotto farmaceutico;

c) la valutazione sulla innocuità del prodotto stesso, secondo quanto definito dall'art. 3 del presente regolamento;

d) in caso di giudizio positivo, le eventuali condizioni.

#### Art. 10.

Il direttore dell'Istituto superiore di sanità riferisce sull'esito degli accertamenti al Ministero della sanità, che provvede agli adempimenti successivi.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana ed entrerà in vigore il quindicesimo giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, addì 28 luglio 1977

*Il Ministro: DAL FALCO*

#### ALLEGATO I

##### A) DOCUMENTAZIONE

I) Descrizione della composizione quali-quantitativa del principio attivo (o dei principi attivi), dell'eccepiante (o degli ecceipienti) e di tutti gli altri coadiuvanti;

II) Descrizione dettagliata delle caratteristiche chimiche, chimico-fisiche, fisiche, compresi dati di stabilità, tracciati di spettri I.R., N.M.R., U.V., eventuali gascromatogrammi, ecc., riguardanti sia il campione di cui al punto B) 1 che B) II;

III) Descrizione dettagliata delle caratteristiche chimiche, chimico-fisiche, fisiche e tecnologiche degli ecceipienti e coadiuvanti;

IV) Descrizione dettagliata delle caratteristiche tecnologiche delle forme farmaceutiche e delle metodiche da adottare per la loro verifica;

V) Descrizione dettagliata delle metodiche analitiche quali-quantitative atte ad identificare e determinare, con adeguata sensibilità, sia il principio attivo (o i principi attivi) e — ove rilevante agli effetti del controllo — gli ecceipienti e i coadiuvanti, sia in sé stessi che nelle forme farmaceutiche finite.

VI) Indicazione del grado di purezza della materia (o delle materie) prima, metodo di determinazione dello stesso unitamente ad informazioni sulla natura, entità, massimo tasso accettabile, tossicità delle eventuali impurezze presenti e metodo specifico per la loro determinazione.

Le documentazioni di cui ai punti II) e III) dovranno essere redatte in forma monografica (vedi F.U. e Pharm. Eur.). Per i prodotti non descritti nelle farmacopee di cui sopra, deve essere inoltre riportato lo schema generale di sintesi o di estrazione.

Le documentazioni dovranno, in linea generale, essere redatte secondo quanto riportato nella circolare n. 19 del Ministero della sanità e, per quanto in essa non previsto, dalla direttiva (CEE) 318 del 20 maggio 1975.

##### B) MATERIALI OCCORRENTI

I) Campione del principio attivo (o dei principi attivi) analiticamente puro in quantità sufficiente a consentirne l'eventuale uso come sostanza di confronto per le determinazioni analitiche;

II) Campione del principio attivo (o dei principi attivi) appartenenti al medesimo lotto utilizzato, come materia prima, nella preparazione del prodotto farmaceutico finito (vedi punto B) IV) ed in quantità sufficiente a consentire di effettuare tutte le determinazioni quali e quantitative;

III) Campione degli ecceipienti e coadiuvanti qualora siano necessari alla verifica della validità delle metodiche analitiche e per la determinazione della stabilità;

IV) Campione del prodotto farmaceutico finito in quantità sufficiente a consentire almeno 10 determinazioni analitiche.

V) Potranno essere richiesti, qualora necessario, campioni delle singole impurezze, prodotti di decomposizione, o qualsiasi altra sostanza necessaria per effettuare i controlli.

#### ALLEGATO 2

##### DOCUMENTAZIONE FARMACO-TOSSICOLOGICA

Le sperimentazioni farmacologiche e tossicologiche riguardanti un prodotto farmaceutico di nuova istituzione devono mettersi in evidenza:

1) I suoi limiti di tossicità e gli eventuali effetti dannosi o indesiderabili nelle condizioni di impiego previste nell'uomo, effetti che devono essere valutati in rapporto all'applicazione terapeutica prevista.

2) Le sue proprietà farmacologiche e, possibilmente, il suo meccanismo d'azione.

1) La documentazione tossicologica può comprendere:

a) Dati di tossicità dopo somministrazione unica (tossicità cosiddetta acuta).

Descrizione dei fenomeni tossici dopo somministrazione della o delle sostanze attive contenute nel nuovo medicamento. In quest'ultimo caso lo studio dovrà comprendere la tossicità della associazione nelle proporzioni in cui le sostanze sono presenti nel medicamento.

Tali studi dovranno fornire l'indicazione della  $DL_{50}$  con i suoi limiti fiduciali e delle caratteristiche della curva di mortalità ( $DL_{50}$ ) in almeno una specie animale. L'osservazione degli animali dovrà essere protratta per un periodo che dipenderà dalla durata dell'azione del nuovo medicamento.

La tossicità deve essere fatta su almeno due specie di mammiferi, maschi e femmine, una delle quali non roditore e per almeno due vie di somministrazione, una delle quali identica o simile a quella proposta per l'uso umano e l'altra capace di assicurare l'assorbimento del prodotto.

b) Dati di tossicità dopo somministrazione ripetuta (tossicità cosiddetta subacuta).

Tali prove dovranno essere effettuate su due specie animali, di cui una non roditore; la scelta delle vie di somministrazione dovrà tener conto di quella prevista per l'impiego terapeutico. Le prove saranno eseguite usando almeno tre dosi.

Salvo motivate eccezioni, la dose più alta dovrà provocare degli effetti tossici e risultare letale per almeno alcuni degli animali trattati. L'arco delle dosi tossiche e non tossiche dovrà essere atto a documentare un margine di sicurezza adeguato al piano di sperimentazione sull'uomo.

La valutazione degli effetti verrà fatta in base all'esame del comportamento, degli andamenti ponderali, dei dati ematologici ed enzimatici, e delle prove di funzionalità degli emuntori, nonché in base ai reperti autopsici, corredati dai relativi dati istologici.

Di regola la durata delle prove dovrà essere almeno di 12 settimane. Per quei prodotti che nelle prove cliniche pilota o preliminari saranno somministrati per non più di due dosi, la durata della somministrazione ripetuta potrà essere limitata a 34 settimane.

c) Dati relativi all'azione mutagenica.

Tali studi dovranno fornire dati sulla attività genetica:

impiegando test su batteri e microrganismi eucarioti (*aspergillus*, *neurospora*, lieviti) in presenza e in assenza di attivazione metabolica, in vitro e in vivo;

impiegando test di riparazione del materiale genetico, come la sintesi non programata del DNA.

2) La documentazione farmacologica dovrà comprendere:

a) Dati qualitativi e quantitativi relativi all'effetto farmacologico principale del nuovo prodotto in vivo e, se possibile, in vitro;

b) Dati relativi all'azione del nuovo prodotto sulle funzioni, organi e sistemi non direttamente interessati dall'effetto farmacologico principale.

Per quanto riguarda il punto a), dovranno essere adeguatamente descritte le azioni che stanno alla base delle applicazioni pratiche preconizzate, esprimendo i risultati sotto forma quantitativa (curve dose-effetto; tempo-effetto, o altre), e possibilmente in termini di azione su attività più tipiche.

Per quanto riguarda il punto b), dovrà essere data una caratterizzazione generale del prodotto tenendo in speciale considerazione le possibilità di effetti collaterali. In genere è opportuno esplorare le principali funzioni della vita vegetativa e della vita di relazione.



L'esposizione dei dati dovrà comprendere: una descrizione del protocollo delle esperienze, il numero delle prove, i risultati ottenuti nelle singole prove, ed una eventuale valutazione statistica dei risultati.

Per le associazioni, lo studio farmacodinamico dovrà mettere in luce: le interazioni tra i componenti che configurino prospettive di uso clinico favorevoli all'associazione a rapporto fisso; l'assenza di interazioni sfavorevoli sul piano farmacotossicologico.

Indagini di farmacocinetica (ripartizione, eliminazione, ecc.) sono necessarie per i chemioterapici, per quelle sostanze il cui uso è basato su effetti non farmacodinamici (ad es. mezzi diagnostici) e per le associazioni. Per gli altri prodotti, l'esame farmacocinetico rappresenta un approfondimento utile per valutare i rapporti tra effetti farmacotossicologici ed assorbimento, distribuzione ed eliminazione della sostanza.

Qualora i risultati delle prove cliniche pilota o preliminari conducano ad una estensione delle ricerche farmacotossicologiche, l'Istituto dovrà esprimere il suo parere su queste ulteriori documentazioni, che comprendono la tossicità cronica, le interazioni ad interesse tossicologico, la tossicità fetale, gli effetti sul ciclo riproduttivo, la farmacocinetica, la cancerogenesi.

#### 1) Tossicità a lungo termine (tossicità cosiddetta cronica).

Per i prodotti che nell'uso clinico saranno somministrati per lunghi periodi, è prevista l'esecuzione di prove di tossicità cronica la cui estensione è, in relazione alla diversità della durata prevista dell'impiego nell'uomo, ma che non potrà mai essere inferiore a 6 mesi. Per quello che riguarda le modalità di esecuzione, si rimanda al paragrafo relativo alla tossicità cosiddetta subacuta. La scelta delle specie animali e dei parametri di valutazione degli eventuali effetti tossici saranno effettuate in base alle risultanze delle indagini farmacodinamiche e delle prove cliniche preliminari.

E' consigliabile che le prove di tossicità per somministrazioni ripetute siano estese alla determinazione delle caratteristiche della curva di tossicità e/o mortalità (per esempio, in casi particolari, della DL<sub>50</sub> a 100 giorni).

#### 2) Studi di interazioni ad interesse tossicologico.

Caso per caso dovranno essere considerati quei possibili fenomeni di interazione fra nuova sostanza e trattamenti farmacologici o condizioni dell'organismo che la pratica clinica e i dati epidemiologici indicano come probabili fattori di interferenza.

#### 3) Tossicità fetale.

Un esame dei fenomeni tossici e in particolare teratogenetici sul prodotto del concepimento sarà effettuato sul coniglio (di un ceppo o «stock» dimostrato sensibile agli effetti teratogenetici in base ai consueti controlli periodici o a controlli condotti in parallelo) e su un altro animale di ceppo definito. Le modalità delle prove dovranno essere tali da considerare l'azione teratogena, l'azione embriotossica generale, la tossicità fetale.

#### 4) Esame degli effetti sul ciclo riproduttivo.

Laddove i piani di sperimentazione clinica prevedono trattamenti prolungati e senza limitazione di età e/o di sesso dei pazienti, dovranno essere forniti dati riguardanti gli effetti sul ciclo riproduttivo, che comprendono studi sulla fertilità e studi peri- e post-natali.

Studi di fertilità. Queste indagini potranno essere condotte su una o più specie, procedendo al trattamento ripetuto di soggetti dei due sessi per un tempo sufficiente prima della programmata data di accoppiamento. La dose e la via di somministrazione dovrà essere adeguata all'uso progettato sull'uomo, al fine di documentare un eventuale effetto sulla gametogenesi ed eventuali effetti endocrini che si riflettono sulla fertilità. Il trattamento continuerà nelle femmine dopo l'accoppiamento durante la gravidanza. Una parte delle femmine sarà sacrificata poco prima del termine della gravidanza per procedere a controlli analoghi a quelli previsti per le prove di tossicità fetale.

In un altro gruppo di femmine si sospenderà il trattamento al termine della gravidanza utilizzando le nidiate per studi di cui al punto seguente.

Studi peri- post-natali. Tali studi utilizzeranno nati da femmine trattate in gravidanza per il periodo successivo alla embriogenesi e per tutto il periodo dell'allattamento. Su questi nati si determineranno:

le curve di andamento ponderale;  
le caratteristiche dello sviluppo neurologico (coordinazione motoria, funzioni auditiva e visiva, ecc.) e comportamentale;

studi sulla funzione riproduttiva, permettendo ad almeno un maschio e una femmina di ciascuna covata di accoppiarsi (tra animali di diverse covate). L'osservazione si estenderà fino al parto.

#### 5) Farmacocinetica.

Gli studi di farmacocinetica dovranno utilizzare una o più specie animali in base ai risultati delle indagini metaboliche condotte sull'uomo nel caso delle prove pilota o preliminari, e in base agli studi di tossicità cosiddetta subacuta e cosiddetta cronica. Tali studi dovranno documentare l'assorbimento, la distribuzione del farmaco nei tessuti, il suo destino metabolico.

#### 6) Cancerogenesi.

Questi saggi sono necessari per i pf di nuova istituzione di cui al punto a) dell'art. 1 del presente regolamento, in quanto allo stato attuale delle nostre conoscenze non è possibile:

utilizzare indicazioni derivanti da studi di tossicologia acuta, subacuta e cronica ai fini della predittività dell'eventuale azione oncogena di una sostanza;

trarre indicazioni da affinità strutturali con composti per cui già esistono indizi di cancerogenicità, in quanto che numerosissimi esempi indicano che composti di natura chimica affine possono avere potenzialità oncogene assolutamente dissimili.

I saggi di cancerogenicità sono di due livelli.

##### Saggi di primo livello.

Saggi su substrati particolarmente responsivi, e tali da evidenziare: 1) un effetto oncogeno diretto (topico); 2) un effetto oncogeno generale (valido in particolare per quegli agenti che agiscono tramite prodotti di biotrasformazione).

1) L'effetto oncogeno topico si saggia mediante iniezione sottocutanea nel topo o nel ratto. La somministrazione può essere singola nel caso di un prodotto insolubile; deve essere ripetuta fino a cinque giorni consecutivi per i prodotti solubili e rapidamente assorbiti. L'osservazione si protrarrà fino alla morte naturale dell'animale.

2) L'effetto oncogeno generale si saggia mediante un trattamento cronico per via generale (per via orale e/o per iniezione intraperitoneale, a seconda del tipo di sostanza), in roditori (ratto o topo) di ceppi definiti, ad alta responsività agli stimoli oncogeni.

Per questi saggi devono essere impiegate le massime dosi compatibili con un esperimento a lungo termine, indicate dagli esperimenti di tossicità cronica. Il periodo di osservazione si protrarrà fino alla morte spontanea degli animali, o, in caso di positività, quando il risultato appaia significativo.

Saggi di oncogenesi peri-natale dovranno essere condotte su due specie animali (di cui una almeno di roditori), procedendo al trattamento giornaliero delle femmine a partire dal periodo successivo all'embriogenesi e per tutto il periodo dell'allattamento; la dose e la via di somministrazione dovrà essere adeguata all'uso progettato nell'uomo. I nati dovranno essere tenuti in osservazione per 24 mesi e alla fine di questo periodo saranno sacrificati per un esame macro- e microscopico dei vari organi.

##### Saggi di secondo livello.

Sulla base delle risultanze dei saggi di primo livello è necessario, ove questi risultino positivi, procedere ad una somministrazione a lungo termine.

Tali prove si svolgeranno su almeno due specie animali, di ceppo definito, per il quale sia nota la bassa responsività a stimoli oncogeni. Per ciascun gruppo il numero degli animali deve essere sufficientemente elevato da consentire una approfondita elaborazione statistica dei risultati, e il gruppo dei controlli deve avere almeno la stessa consistenza numerica del gruppo dei trattati. Ogni gruppo deve essere egualmente costituito da maschi e femmine. La somministrazione della sostanza da esaminare avrà la durata minima di 18 mesi, con inizio dallo svezzamento, e il periodo di osservazione si protrarrà fino alla morte naturale dell'animale.

Saranno impiegate due dosi: la dose massima tollerata per un periodo di 18 mesi, calcolata sulle risultanze delle prove di tossicità cronica, ed 1/4 di questa dose. Le vie di somministrazione debbono essere almeno due, di cui una orale, con mescolanza alla dieta o soluzione nell'acqua a seconda della natura della sostanza. La scelta dell'altra via dipenderà da quanto si conosce sulle proprietà chimiche e biologiche della sostanza.

Per quanto riguarda le condizioni di stabulazione, l'esame degli animali, l'elaborazione dei dati e l'interpretazione dei risultati, si rimanda a quanto esposto nel WHO Technical Report n. 426, 1969, e alle « Guidelines for Carcinogenic Bioassay in Small Rodents », DHEW publication N. (NIH) 76-801, febbraio 1976.

#### PROGRAMMA GENERALE DELLA SPERIMENTAZIONE CLINICA

ALLEGATO 3

Questo dovrà comprendere una descrizione dello scopo del programma proposto e una indicazione del tipo di sperimentazione, della casistica che verrà prescelta, dei criteri adottati per la posologia, delle modalità con cui verranno rilevati e valutati i risultati, delle misure che si intendono adottare a salvaguardia dei soggetti, del tipo di istituzione dove sarà eseguita la sperimentazione.

(8602)

#### DECRETO MINISTERIALE 29 luglio 1977.

Nomina dei commissari liquidatori delle casse mutue di malattia per gli artigiani, per gli esercenti attività commerciali e per i coltivatori diretti.

IL MINISTRO  
PER IL LAVORO E LA PREVIDENZA SOCIALE  
DI CONCERTO CON  
IL MINISTRO PER LA SANITA'  
E  
IL MINISTRO PER IL TESORO

Vista la legge 29 giugno 1977, n. 349, concernente norme transitorie per il trasferimento alle regioni delle funzioni già esercitate dagli enti mutualistici e per la stipulazione delle convenzioni uniche per il personale sanitario in relazione alla riforma sanitaria;

Visto il terzo comma dell'art. 2 della legge citata, il quale dispone che entro sessanta giorni dall'entrata in vigore della legge medesima, il Ministro per il lavoro e la previdenza sociale, di concerto con i Ministri per la sanità e per il tesoro, adotta i provvedimenti necessari per la liquidazione degli enti, fondi e casse mutue anche aziendali di cui all'ultimo comma dell'art. 1 della legge 29 giugno 1977, n. 349, e per la nomina dei commissari liquidatori seguendo il criterio dell'attribuzione ad un unico commissario dei compiti relativi alla liquidazione di gruppi omogenei di enti;

Ritenuto di dover provvedere, in fase di prima attuazione, al disposto di cui al terzo comma dell'art. 2 sopra citato ed, in particolare, per il settore delle casse mutue per gli artigiani, per gli esercenti attività commerciali e per i coltivatori diretti;

Considerata l'opportunità che l'attribuzione ad un unico commissario dei compiti relativi alla liquidazione di gruppi omogenei di enti sia effettuata su base territoriale;

Decreta:

##### Art. 1.

I commissari straordinari delle casse mutue provinciali di malattia per gli artigiani e delle casse mutue provinciali di malattia per gli esercenti attività commerciali, sono nominati commissari liquidatori degli enti stessi.

##### Art. 2.

I commissari straordinari delle casse mutue provinciali di malattia per i coltivatori diretti sono nominati commissari liquidatori delle casse mutue provinciali, comunali, intercomunali e frazionali della rispettiva provincia.

##### Art. 3.

All'atto della presa di possesso i commissari liquidatori di cui al precedente art. 2 provvedono congiuntamente ai commissari straordinari che cessano dalle funzioni a redigere un verbale di consegna dei beni con indicazione dello stato di gestione degli enti.

##### Art. 4.

I commissari liquidatori di cui ai precedenti articoli esercitano i compiti di cui agli articoli 3 e seguenti della legge 29 giugno 1977, n. 349, ed effettuano altresì una rilevazione delle strutture e del relativo personale secondo le modalità di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 13 maggio 1977.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana*.

Roma, addì 29 luglio 1977

Il Ministro per il lavoro e la previdenza sociale

ANSELMI

Il Ministro per la sanità

DAL FALCO

Il Ministro per il tesoro

STAMINATI

(8510)

#### DECRETO MINISTERIALE 29 luglio 1977.

Nomina del direttore generale della Federazione nazionale delle casse mutue di malattia per gli esercenti attività commerciali.

IL MINISTRO  
PER IL LAVORO E LA PREVIDENZA SOCIALE

Visto l'art. 26 della legge 27 novembre 1960, n. 1357, istitutiva dell'assicurazione obbligatoria contro le malattie per gli esercenti attività commerciali, e l'art. 5 della legge 20 marzo 1975, n. 70, concernente disposizioni sul riordinamento degli enti pubblici e del rapporto di lavoro del personale dipendente;

Visto l'art. 2 del regolamento organico del personale della Federazione nazionale delle casse mutue di malattia per gli esercenti attività commerciali;

Vista la delibera in data 30 giugno 1977, con la quale il commissario straordinario della predetta Federazione ha nominato il dott. Nicola Campofredano direttore generale della Federazione medesima in sostituzione del dott. Pietro Alfonsi, dimissionario;

Ritenuto di dover procedere all'approvazione della predetta delibera;

Decreta:

E' approvata la delibera adottata in data 30 giugno 1977 dal commissario straordinario della Federazione nazionale delle casse mutue di malattia per gli esercenti attività commerciali e concernente la nomina del dott. Nicola Campofredano a direttore generale della Federazione medesima.

Il presente decreto sarà pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana*.

Roma, addì 29 luglio 1977

Il Ministro: ANSELMI

(8509)

**TEXTTO 3.**

"Norme di Buona Practica Clinica, Supplemento ordinario alla Gazzeta Ufficiale, serie generale num. 139, 15.6.92".

Normativa Buena Práctica Clínica, Gaceta Oficial de la República Italiana No. 139, de 15.6.92.

## ALLEGATO 1

## NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

## INTRODUZIONE

Questo documento va letto ed interpretato alla luce delle direttive CEE n. 65/65 e n. 75/318.

L'obiettivo di queste linee-guida è stabilire i principi dello *standard delle norme di buona pratica clinica (G.C.P.) per la sperimentazione nell'uomo di medicinali* nell'ambito della CEE.

Esse sono in primo luogo indirizzate all'industria farmaceutica, ma anche a tutti coloro che sono coinvolti nella produzione di dati clinici da includersi nelle pratiche regolatorie dei medicinali.

Questi principi sono pertinenti a tutte le quattro fasi della ricerca clinica con medicinali, inclusi gli studi di biodisponibilità e di bioequivalenza e riguardano tutti coloro che intraprendono studi di tipo sperimentale su soggetti umani.

Tutte le parti coinvolte nella valutazione dei medicinali condividono la responsabilità di accettare tali standards e di lavorare secondo essi, in reciproca fiducia e collaborazione.

Prestabilite, sistematiche procedure scritte per l'organizzazione, esecuzione, raccolta di dati, documentazione e verifica degli studi clinici sono necessarie per garantire che i diritti e l'integrità dei soggetti coinvolti nello studio siano completamente protetti e per assicurare la credibilità dei dati e migliorare la qualità etica, scientifica e tecnica degli studi.

Queste procedure comprendono anche la correttezza del disegno statistico come prerequisito essenziale per la credibilità dei dati; inoltre non è etico coinvolgere esseri umani in studi che non siano correttamente pianificati.

In questo modo è possibile confermare che tutti i dati, le informazioni e documenti sono stati adeguatamente generati, registrati e riportati.

## GLOSSARIO

## Spiegazione dei termini usati in questo documento

1. *Evento avverso/esperienza avversa (A.E.)*: qualsiasi evento indesiderato che si manifesti in un soggetto nel corso di uno studio, considerato o meno correlato con il(i) farmaco(i) in studio. Un AE si considera serio quando sia fatale, metta in pericolo di vita il paziente o lo renda inabile, comporti o prolunghi l'ospedalizzazione. Sono altresì sempre considerati AE seri le anomalie congenite e l'insorgenza di tumori.

Un AE *inatteso* è un evento non riportato in precedenza (in relazione al tipo, all'intensità o all'incidenza) sulla Investigator Brochure aggiornata del prodotto, nel piano generale di ricerca del prodotto o altrove.

Quando un AE è stato valutato ed è stato riscontrato un probabile nesso di causalità con il farmaco in esame, deve essere considerato una reazione avversa da farmaco (A.D.R.) (vedi sotto).

2. *Reazione avversa da farmaco (A.D.R.)*: una reazione dannosa e non voluta che insorge alle dosi usate normalmente nell'uomo per la profilassi, la diagnosi o la terapia di malattie o per modificare funzioni fisiologiche.

Nel caso di studi clinici devono essere considerate A.D.R. danni da sovradosaggio, da abuso/dipendenza e da interazioni del farmaco con altri farmaci.

3. *Audit (di uno studio clinico)*: confronto dei dati grezzi e relativi documenti con il rapporto interim o finale per accertare se i dati grezzi siano stati accuratamente registrati, se l'esperimento sia stato eseguito in accordo con il protocollo e con le procedure operative standards (S.O.P.), per ottenere informazioni aggiuntive a quelle fornite dal rapporto finale e per stabilire se siano state utilizzate nella elaborazione dei dati procedure che possano averne compromesso la validità.

L'audit deve essere condotto o da una struttura dello sponsor, ma indipendente da quella responsabile della ricerca clinica, o commissionato ad una struttura esterna.

Un «attestato di audit» è un documento che certifica che un appropriato audit è stato eseguito.

4. *Scheda raccolta dati o scheda paziente (Case Report Form o C.R.F.)*: registrazione dei dati e di altre informazioni su ogni soggetto coinvolto nello studio clinico, secondo il protocollo. I dati possono essere raccolti su qualsiasi supporto inclusi quelli magnetici e ottici, purché vi sia l'assicurazione di accurati inserimenti e presentazione dei dati e sia possibile verificarli.

5. *Studio clinico*: ogni studio sistematico su prodotti medicinali condotto sull'uomo (pazienti o volontari sani) allo scopo di scoprirne o verificarne gli effetti e/o identificarne ogni reazione avversa e/o per studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione allo scopo di accertare efficacia e tollerabilità dei prodotti.

6. *Confidenzialità (riguardo ai soggetti)*: salvaguardia della riservatezza dei soggetti in studio inclusa la loro identità e tutti i dati clinici personali.

Se le procedure di verifica dei dati richiedono l'accesso a tali informazioni, ciò può essere fatto solo da personale appositamente autorizzato. I dati che rendono possibile l'identificazione devono essere sempre riservati. Il consenso dei soggetti ad accedere a tali documenti al fine di verificare i dati deve essere ottenuto prima dell'inizio dello studio con l'assicurazione che sarà mantenuta la confidenzialità.

Nel trasmettere un AE o qualunque altra informazione allo sponsor e/o alle autorità competenti, lo sperimentatore deve garantire che la riservatezza del soggetto non sia violata.

7. *Confidenzialità (riguardo al materiale fornito dallo sponsor)*: mantenimento del segreto su informazioni confidenziali fornite dallo sponsor concernenti la pianificazione, lo svolgimento, la revisione, l'audit o la valutazione di uno studio clinico.

8. *Organizzazione di ricerca a contratto (Contract Research Organization, C.R.O.)*: una struttura scientifica (privata, universitaria o altro) alla quale lo sponsor può demandare alcuni dei suoi compiti e obblighi. Tale contratto deve essere definito per iscritto.

9. *Documentazione*: tutti i documenti in qualsiasi forma (cartacea, magnetica, ottica) che descrivono i metodi e la conduzione dello studio, i fattori influenzanti lo studio ed i provvedimenti presi.

Questi documenti includono il protocollo, copie delle richieste di autorizzazione e delle approvazioni da parte delle autorità e del comitato etico, il curriculum vitae degli sperimentatori, i moduli del consenso informato, i rapporti di monitoraggio, i certificati di audit, la corrispondenza relativa, i valori normali di riferimento, i dati grezzi, le schede raccolta dati compilate ed il rapporto finale.

**10. Comitato etico:** una struttura indipendente, costituita da medici e non, il cui compito è di verificare che vengano salvaguardati la sicurezza, l'integrità e i diritti umani dei soggetti partecipanti ad uno studio, fornendo in questo modo una pubblica garanzia.

I comitati etici debbono essere costituiti ed operare in modo tale che l'idoneità degli sperimentatori, delle strutture e dei protocolli, i criteri di selezione dei gruppi di soggetti per gli studi e l'idoneità delle salvaguardie di riservatezza possano essere obiettivamente ed imparzialmente esaminati indipendentemente dallo sperimentatore, dallo sponsor e dalle autorità coinvolte.

Lo status legale, la costituzione e le richieste regolatorie che riguardano i comitati etici, review boards o istituzioni sanitarie possono variare da Stato a Stato.

Una lista dei componenti il comitato etico con le loro qualifiche ed una descrizione delle procedure operative inclusi i tempi di risposta deve essere pubblicamente disponibile.

**11. Rapporto finale:** descrizione completa ed esauriente dello studio redatta alla fine dello stesso comprendente una descrizione dei materiali e metodi sperimentali (inclusa la statistica), una presentazione e valutazione dei risultati, le analisi statistiche e un giudizio critico sia clinico che statistico.

**12. Norme di buona pratica clinica (Good Clinical Practice, G.C.P.):** lo standard in base al quale gli studi clinici sono programmati, eseguiti e relazionati in modo che vi sia pubblica garanzia di attendibilità dei dati e di protezione dei diritti, della integrità e della confidenzialità dei soggetti.

**13. Norme di buona fabbricazione (Good Manufacturing Practice, G.M.P.):** la parte della Quality Assurance farmaceutica che garantisce che i prodotti vengano fabbricati e controllati conformemente a standard di qualità appropriati per l'uso proposto e come richiesto dalle specifiche del prodotto.

Ogni riferimento alle G.M.P. deve essere inteso come riferimento alle norme aggiornate di G.M.P. della Comunità economica europea (La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea, vol. IV - Guida alle norme per la buona fabbricazione dei medicinali).

**14. Consenso informato:** l'assenso volontario di un soggetto a partecipare ad uno studio e la relativa documentazione. Tale assenso dovrebbe essere richiesto solo dopo aver fornito informazioni sullo studio che includano i suoi obiettivi, i potenziali benefici, rischi ed inconvenienti, nonché i diritti e le responsabilità del soggetto in accordo con l'ultima revisione della dichiarazione di Helsinki.

**15. Ispezione:** audit ufficiale condotto dalle autorità competenti presso lo sperimentatore e/o presso lo sponsor per verificare l'aderenza alla G.C.P. come illustrato in questo documento.

**16. Dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure):** raccolta di dati costituita da tutte le informazioni relative note prima dell'inizio di uno studio clinico, comprendente i dati chimici e farmaceutici, di tossicologia, farmacocinetica e farmacodinamica nell'animale oltre ai risultati dei precedenti studi clinici. Deve contenere dati adeguati a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio proposto. Le informazioni debbono venire aggiornate nel corso dello studio, se emergono nuovi dati.

**17. Prodotti in studio:** la formulazione farmaceutica di una sostanza attiva o di un placebo saggiata o utilizzata come confronto in uno studio clinico.

**18. Sperimentatore/i:** una o più persone responsabili dell'attuazione pratica dello studio e dell'integrità, salute e benessere dei soggetti nel corso dello studio.

Lo sperimentatore è:

- una persona adeguatamente qualificata, legalmente autorizzata a svolgere la professione di medico/odontoiatra;
- una persona con istruzione ed esperienza in ricerca in particolare nell'area clinica oggetto dello studio;
- una persona che abbia familiarità con i presupposti e le esigenze dello studio;
- una persona di riconosciuti valori etici ed integrità professionale.

Lo status legale delle persone autorizzate ad operare come sperimentatori può differire nei diversi Stati membri.

Per studi multicentrici può essere nominato uno sperimentatore coordinatore (principale) responsabile del coordinamento degli sperimentatori nei diversi centri.

**19. Medicinale:** il significato dei termini «medicinale» e «sostanza» è riportato nell'articolo 1 della Direttiva CEE n. 65/65 e successive modifiche.

**20. Monitor:** persona designata dallo sponsor o dall'organizzazione di ricerca a contratto (C.R.O.) come responsabile verso lo sponsor o il C.R.O. di monitorare e riferire sullo stato di avanzamento dello studio e di verificare i dati. Il monitor deve avere qualifiche ed esperienza per una competente supervisione di quel particolare studio. Personale tecnico addestrato può coadiuvare il monitor nella raccolta della documentazione e nella successiva elaborazione.

**21. Studio multicentrico:** uno studio condotto secondo un unico protocollo, svolto in differenti sedi, pertanto condotto da più di un ricercatore ma in conformità agli stessi dettagli operativi (vedi sperimentatore/i).

**22. Dossier (file del paziente):** raccolta delle informazioni anagrafiche e mediche riguardanti un paziente o un soggetto (ad esempio, la cartella clinica ospedaliera, ambulatoriale o un fascicolo speciale del soggetto, ecc.). Tale raccolta è necessaria per la verifica dell'autenticità delle informazioni contenute nel C.R.F. e, quando è il caso, per completare o correggere tali informazioni a patto che vengano rispettate le norme che regolano l'accesso a, e l'uso di tali informazioni (vedi confidenzialità).

**23. Protocollo:** un documento che definisce il razionale, gli obiettivi, il disegno statistico, la metodologia dello studio e le condizioni in base alle quali esso deve essere condotto e gestito. Una lista dei punti che debbono essere inseriti in un protocollo è fornita in «The Recommended Basis for the Conduct of Clinical Trials of Medicinal Products in the European Community».

**24. Quality Assurance:** sistemi e procedure stabiliti per assicurare che lo studio sia condotto e che i dati vengano generati in accordo con la G.C.P., comprese le procedure di comportamento etico, le procedure operative standard (S.O.P.), le relazioni, le qualifiche del personale, ecc.

La validazione avviene attraverso controlli di qualità nel corso dello studio e attraverso audits durante ed al termine dello studio, entrambi applicati sia alle procedure che ai dati.

Il personale coinvolto nel Q.A. deve essere indipendente da quello coinvolto nello svolgimento e nella gestione di uno studio.

25. *Controllo di qualità*. le tecniche e le attività operative intraprese all'interno del sistema di quality assurance per verificare che i requisiti di qualità richiesti siano stati rispettati.

Le attività del controllo di qualità riguardano tutti i membri del gruppo coinvolto nello studio, incluso il personale dello sponsor o del CRO coinvolto nella pianificazione, la conduzione, il monitoraggio, la valutazione, la stesura dei rapporti relativi ad uno studio inclusa l'elaborazione dei dati allo scopo di evitare ai soggetti in studio inutili rischi o che si giunga a errate conclusioni per aver utilizzato dati inattendibili.

26. *Dati grezzi*: registrazioni originali o copie certificate dei dati originali dello studio, clinici e di laboratorio.

27. *Evento avverso serio*: vedi evento avverso.

28. *Dati originali (Source data)*: dossier del paziente, registrazioni originali da strumenti automatizzati, traccati (ECG, EEG), radiografie, note di laboratorio, ecc.

29. *Sponsor*: persona od organizzazione che si assume la responsabilità di intraprendere, gestire e/o finanziare uno studio clinico.

Nel caso in cui uno sperimentatore intraprenda per proprio conto e si assuma la piena responsabilità di uno studio i cui risultati possano poi entrare a fare parte di una domanda di autorizzazione alla commercializzazione, egli stesso assume il ruolo di sponsor.

30. *Procedure operative standard (Standard Operating Procedures, S.O.P.)*: istruzioni scritte, dettagliate e standardizzate, fornite dallo Sponsor per la gestione degli studi clinici.

Esse forniscono uno schema generale che permea l'efficace adozione ed esecuzione di tutte le funzioni ed attività per un particolare studio, come descritto in questo documento.

31. *Coordinatore (locale) dello studio*: persona di adeguata esperienza nominata dallo sperimentatore per assisterlo nello svolgimento dello studio nel centro di ricerca.

32. *Soggetto*: un essere umano (paziente o volontario sano) che partecipa ad uno studio clinico.

33. *Audit di uno studio clinico*: vedi audit.

34. *Archivio principale dello studio clinico (Trial Master File)*: copia cartacea (hard copy) di tutta la documentazione relativa allo studio.

35. *Evento avverso inatteso*: vedi evento avverso.

36. *Verifica/validazione dei dati*: le procedure intraprese per assicurare che i dati contenuti nel rapporto finale corrispondano alle osservazioni originali. Tali procedure possono essere applicate a dati grezzi, copie cartacee o C.R.F. elettroniche, stampe da computer, analisi statistiche e tabelle (vedi audit, ispezione, controllo di qualità).

### Capitolo I

#### SALVAGUARDIA DEI SOGGETTI PARTECIPANTI ALLO STUDIO E CONSULTAZIONE DEI COMITATI ETICI

##### Salvaguardia dei soggetti.

1.1 La stesura aggiornata della dichiarazione di Helsinki e il riferimento etico adottato per gli studi clinici, essa deve essere conosciuta e osservata da tutti coloro che sono coinvolti in ricerche sugli esseri umani.

1.2 L'integrità personale e il benessere dei soggetti coinvolti in uno studio è responsabilità primaria dello sperimentatore in rapporto allo studio; ma una garanzia indipendente che i soggetti sono tutelati è fornita da un comitato etico e dal consenso informato, liberamente ottenuto.

##### Comitati etici.

1.3 Lo sponsor e/o lo sperimentatore devono richiedere il parere del comitato etico competente riguardo alla adeguatezza del protocollo di studio (inclusi gli allegati) e dei materiali e metodi che verranno utilizzati per ottenere e documentare il consenso informato da parte dei soggetti.

1.4 Il comitato etico deve essere informato di ogni successivo emendamento al protocollo e degli A.E. seri o inattesi, insorti nel corso dello studio, che potrebbero influire sulla sicurezza dei soggetti o sul proseguimento dello studio. Il comitato etico va interpellato ove si presenti la necessità di una nuova valutazione degli aspetti etici dello studio.

1.5 I soggetti non debbono essere arruolati nello studio fino a quando il comitato etico preposto non abbia espresso parere favorevole sulle procedure e sulla documentazione. Lo sponsor e lo sperimentatore debbono tenere conto delle raccomandazioni fatte dal comitato etico.

1.6 Nel sottoporre al comitato etico la proposta di uno studio clinico si dovrà richiedere di prendere in considerazione:

a) l'idoneità dello sperimentatore a condurre lo studio proposto, in relazione alla sua qualifica, esperienza, staff di supporto e strutture disponibili, sulla base delle informazioni a disposizione del comitato;

b) l'adeguatezza del protocollo in rapporto agli obiettivi dello studio, la sua validità scientifica, cioè la possibilità di arrivare a conclusioni fondate con la minima esposizione dei soggetti e la giustificazione dei prevedibili rischi ed inconvenienti valutati in rapporto ai previsti benefici per i soggetti e/o altri;

c) l'adeguatezza e la completezza delle informazioni scritte da sottoporre ai soggetti, ai loro parenti, tutori e se necessario, rappresentanti legali;

d) le modalità da utilizzare per l'arruolamento iniziale per fornire informazioni complete e per ottenere il consenso. Tutte le informazioni scritte per il soggetto e/o il suo rappresentante legale vanno sottoposte nella loro forma definitiva;

e) le condizioni per il risarcimento/trattamento nel caso di danni o morte di un soggetto attribuibili alla sperimentazione e qualsiasi forma di assicurazione o indennità per coprire la responsabilità dello sperimentatore e dello sponsor;

f) la misura in cui sperimentatori e soggetti possono essere remunerati/compensati per la partecipazione allo studio.

1.7 Il comitato etico deve esprimere il proprio parere ed i propri suggerimenti per iscritto entro limiti di tempo ragionevoli, identificando chiaramente lo studio, i documenti studiati e la data di esame.

##### Consenso informato

1.8 I principi sul consenso informato contenuti nella versione aggiornata della dichiarazione di Helsinki devono essere applicati ad ogni studio clinico.

1.9 Le informazioni relative devono essere fornite, sia a voce che per iscritto, ogni volta che ciò sia possibile.

Nessun soggetto può essere obbligato a partecipare ad uno studio. Ai soggetti, e loro parenti, tutori o, se necessario, rappresentanti legali deve essere data ampia opportunità di informarsi sui dettagli dello studio. L'informazione deve chiarire che il rifiuto di partecipare allo studio o l'abbandono di esso in qualsiasi momento non andrà a discapito delle successive cure del soggetto. Ai soggetti deve essere concesso tempo sufficiente per decidere se vogliono o meno partecipare allo studio.

1.10 Il soggetto deve essere informato (e deve acconsentire) che i suoi dati personali possano essere esaminati dalle autorità competenti e da persone appositamente autorizzate nel corso dell'audit, ma che le informazioni personali saranno trattate come strettamente confidenziali e non rese pubbliche.

1.11 Il soggetto deve avere accesso a tutte le informazioni relative alle procedure di risarcimento e trattamento nel caso di eventuali danni/menomazioni derivanti dalla sua partecipazione allo studio.

1.12 Se un soggetto acconsente a partecipare dopo una completa ed esauriente esposizione dello studio (che includa i suoi scopi, i benefici attesi per i soggetti e/o altre persone, i trattamenti di confronto placebo, rischi e inconvenienti — per es. procedimenti invasivi — e, quando appropriato, una illustrazione della terapia medica alternativa standard riconosciuta), il consenso deve essere registrato in modo appropriato.

Il consenso deve essere documentato o dalla firma datata del soggetto o dalla firma di un testimone indipendente che attesta l'assenso del soggetto.

In ogni caso la firma conferma che il consenso si basa sulla comprensione dell'informazione e che il soggetto ha scelto liberamente di partecipare senza pregiudizio dei diritti legali ed etici, mantenendo la facoltà di recedere dallo studio senza l'obbligo di dare alcuna giustificazione a meno che si sia verificato un A.E.

1.13 Se il soggetto non è in grado di dare di persona il consenso (per esempio se è in stato di incoscienza o è affetto da grave malattia mentale o minorazione fisica), l'inclusione di un paziente di questo tipo può essere accettabile se il comitato etico è, in linea di principio, d'accordo e se lo sperimentatore ritiene che la partecipazione allo studio favorirà il benessere e l'interesse del soggetto.

L'assenso di un rappresentante legalmente valido che la partecipazione favorirà il benessere e l'interesse del soggetto dovrebbe anch'esso essere registrato con una firma datata.

Nel caso che né un consenso informato scritto né un consenso verbale testimoniato firmato siano possibili, il fatto deve essere documentato e motivato da parte dello sperimentatore.

1.14 Il consenso deve sempre essere firmato dal soggetto nel caso di studio non terapeutico, cioè quando non vi è beneficio clinico diretto per il soggetto.

1.15 Qualunque informazione si renda disponibile durante lo studio che possa avere rilevanza per i soggetti coinvolti deve essere portata alla loro conoscenza dallo sperimentatore.

## Capitolo II

### RESPONSABILITÀ

*Nota: le responsabilità relative alla gestione dei dati, all'archiviazione, alla elaborazione statistica e al quality assurance, sono incluse nei capitoli successivi.*

## Sponsor.

2.1 Lo sponsor deve approntare dettagliate procedure operative standard (S.O.P.) in accordo con la G.C.P. ed è responsabile della conduzione di un audit interno dello studio. Lo sponsor deve accordarsi con lo sperimentatore per la distribuzione delle responsabilità (vedi paragrafo 2.3.K).

2.2 Sponsor e sperimentatore devono concordare sul protocollo e sottoscriverlo in segno di accettazione dei dettagli dello studio clinico e del sistema di raccolta dei dati (ad esempio la C.R.F.).

Qualsiasi modifica apportata al protocollo deve essere accettata dallo sponsor e dallo sperimentatore prima di venire applicata; ogni accordo di questo genere deve essere documentato.

### 2.3 Responsabilità particolari dello sponsor

a) scegliere lo sperimentatore tenendo conto dell'adeguatezza e della disponibilità del a sede in cui si svolgerà lo studio e delle strutture ed assicurazioni, delle qualifiche e della disponibilità dello sperimentatore per l'intera durata dello studio; assicurarsi che lo sperimentatore sia d'accordo ad intraprendere lo studio secondo il protocollo in accordo con le presenti linee guida di G.C.P., inclusa l'accettazione delle procedure di verifica, dell'audit e dell'ispezione.

b) fornire allo sperimentatore tutte le informazioni chimico-farmaceutiche, tossicologiche, farmacologiche e cliniche (inclusi studi clinici precedenti) in corsi adeguati a giustificare la natura, l'ampiezza e la durata dello studio, come presupposto alla pianificazione dello studio, e informare lo sperimentatore su ogni nuovo dato pertinente che emerge durante lo studio.

Tutte le informazioni pertinenti devono essere incluse nel dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure) che deve essere integrato e/o aggiornato dallo sponsor ogni volta che nuove informazioni di rilievo si rendano disponibili.

c) trasmettere alle autorità competenti (quando previste) notifiche e/o richieste di autorizzazione ed assicurare la trasmissione di ogni documento necessario al comitato etico e la comunicazione di ogni modifica, emendamento o violazione del protocollo nel caso in cui il cambiamento possa influire sulla sicurezza dei soggetti, e informare lo sperimentatore e le autorità competenti nel caso in cui lo studio venga interrotto con le ragioni di tale interruzione.

d) fornire i prodotti medicinali in ricerca pienamente caratterizzati, preparati in accordo con la G.M.P., opportunamente confezionati ed etichettati in modo da garantire eventuali procedure "in cieco".

Un sufficiente numero di campioni di ciascun lotto e una documentazione delle caratteristiche analitiche e delle specifiche devono essere conservati come riferimento, in modo da rendere possibile, da parte di un laboratorio indipendente, un controllo dei prodotti in studio, ad esempio per la bioequivalenza.

Devono essere registrate le quantità di prodotti medicinali in studio con i relativi numeri di lotto. Lo sponsor deve assicurarsi che lo sperimentatore, presso il suo reparto, organizzi un sistema per la sicura gestione, conservazione e per l'uso dei prodotti sperimentali consegnatigli;

e) designare, assicurandosi del loro continuo addestramento, monitor adatti e appropriatamente preparati ed addestrati ed il loro personale di supporto allo studio clinico;

f) designare apposite persone e/o comitati a scopo di coordinamento dello studio, di supervisione, di gestione dei dati, della loro elaborazione statistica e della stesura di rapporti sullo studio.

g) prendere immediatamente in esame, insieme allo sperimentatore, tutti gli A.E. seri e adottare adeguati provvedimenti necessari a salvaguardare i soggetti coinvolti nello studio riferendo gli A.E. alle autorità competenti secondo le norme previste.

h) informare immediatamente lo sperimentatore di qualsiasi notizia di immediata rilevanza che divenga disponibile nel corso dello studio ed assicurare che il comitato etico sia informato dallo sperimentatore quando ciò sia richiesto.

i) assicurare la preparazione di un esauriente rapporto finale sullo studio idoneo per scopi regolatori sia che lo studio sia stato o meno portato a termine. Possono essere richiesti aggiornamenti relativi alla sicurezza.

Per studi a lungo termine le autorità possono richiedere un rapporto annuale.

j) provvedere ad un adeguato risarcimento/trattamento dei soggetti nel caso di danni o morte correlati allo studio e garantire allo sperimentatore una copertura sotto il profilo legale e finanziario, eccetto che in casi di richieste di risarcimento derivanti da negligenza e/o imperizia.

Al concordarsi con lo sperimentatore sulla distribuzione delle responsabilità nella gestione dei dati, la elaborazione statistica, la relazione sui risultati ed i criteri di pubblicazione.

#### Monitor.

2.4 Il monitor è il principale tramite di comunicazione tra lo sponsor e lo sperimentatore.

##### Responsabilità del monitor:

a) lavorare in accordo con le S.O.P. prestabilite, visitare lo sperimentatore prima, durante e dopo lo studio per controllare l'aderenza al protocollo ed assicurare che tutti i dati siano correttamente e completamente registrati e riportati e che il consenso informato venga ottenuto e registrato per tutti i soggetti prima della loro partecipazione allo studio;

b) assicurarsi che la sede in cui si svolgerà lo studio abbia adeguato spazio, strutture (inclusi i laboratori), attrezzature, personale e che sia possibile arruolare un numero adeguato di soggetti per la durata dello studio;

c) assicurarsi che il personale che coadiuva lo sperimentatore nello studio sia stato adeguatamente informato e operi conformemente ai dettagli dello studio;

d) assicurare e rendere possibile la pronta comunicazione tra lo sperimentatore e lo sponsor in qualsiasi momento;

e) confrontare i dati sulla scheda paziente (C.R.F.) con i dati originali (source data) ed informare lo sperimentatore di ogni errore o omissione;

f) controllare che la conservazione, la distribuzione, la restituzione e la documentazione relativi ai prodotti medicinali sperimentali siano sicuri ed appropriati ed in accordo con le norme locali (vedi paragrafo 2.5. j);

g) assistere lo sperimentatore in ogni necessaria procedura di notifica/richesta;

h) assistere lo sperimentatore nel relazionare allo sponsor i dati ed i risultati dello studio;

i) trasmettere allo sponsor e al comitato di coordinamento dello studio (Steering Committee), se esiste, un rapporto scritto dopo ogni visita (rapporto di monitoraggio) e dopo ogni contatto telefonico di rilievo, lettere ed altri documenti di contatto con lo sperimentatore (concetto di «audit paper trail»)

#### Sperimentatore.

##### 2.5 Responsabilità dello sperimentatore:

a) essere pienamente a conoscenza delle proprietà del farmaco in studio descritte nel dossier per lo sperimentatore (Investigator Brochure);

b) assicurarsi di avere tempo a sufficienza per eseguire e portare a compimento lo studio, di avere personale e strutture (inclusi i laboratori) adeguati e disponibili per tutta la durata dello studio ed assicurarsi che altri studi non distolgano personale essenziale o strutture dallo studio in oggetto;

c) procurarsi dati retrospettivi sul numero di pazienti che avrebbero soddisfatto i criteri di inclusione proposti in periodi di tempo precedenti lo studio, per assicurare un adeguato ritmo di arruolamento;

d) trasmettere allo sponsor e, quando richiesto, alle autorità preposte, un curriculum vitae aggiornato ed altre credenziali;

e) accettare e firmare il protocollo con lo sponsor e confermare per iscritto di averlo letto, capito e di voler operare in accordo con il protocollo e con la G.C.P. accettando la supervisione del monitor e le procedure di controllo e concordare con lo sponsor i criteri di pubblicazione;

f) nominare (se è il caso) un coordinatore locale, che lo assista nella gestione dello studio;

g) sottoporre notifiche e/o richieste di autorizzazioni agli organismi preposti inclusi gli amministratori dell'ospedale, e al comitato etico congiuntamente con lo sponsor quando previsto;

h) fornire informazioni a tutto il personale coinvolto nello studio o in altri aspetti del trattamento del paziente;

i) ottenere il consenso informato dei soggetti prima dell'arruolamento nello studio, in accordo coi principi descritti nelle sezioni da 1.8 a 1.15;

j) stabilire una procedura riguardante i prodotti medicinali in studio che assicuri la corretta ricezione del prodotto fornito dallo sponsor da parte di una persona responsabile (ad esempio un farmacista); assicurarsi che la ricezione di tali prodotti venga registrata; che i prodotti vengano correttamente e sicuramente conservati e gestiti; che i prodotti in studio vengano somministrati soltanto ai soggetti ammessi allo studio in accordo con il protocollo, che il prodotto inutilizzato venga restituito allo sponsor.

Alla fine dello studio deve essere possibile verificare la corrispondenza fra documenti di consegna e documenti attestanti l'utilizzazione e la restituzione del materiale inutilizzato. Dovranno essere spiegate eventuali discrepanze. I certificati di consegna e restituzione devono essere firmati;

k) gestire le procedure e la documentazione di codifica con meticolosa cura ed assicurarsi che il codice individuale venga aperto solo come previsto dal protocollo e che il monitor sia consultato/informato quando ciò avviene;

l) raccogliere, registrare e riportare i dati correttamente;

m) avvisare immediatamente (con documentazione) lo sponsor e se è il caso il comitato etico (e l'autorità preposta quando richiesto) dell'insorgenza di A.E. seri e prendere i provvedimenti necessari a garantire la salvaguardia dei soggetti;

n) rendere disponibili tutti i dati allo sponsor, monitor e/o autorità preposta (quando richiesto) a scopo di verifica, audit, ispezione;



o) firmare e trasmettere i dati (schede paziente, C.R.F.), i risultati e le interpretazioni (analisi e rapporti) relativi allo studio, allo sponsor e alle autorità quando richiesto.

Gli sperimentatori che collaborano ed i responsabili delle analisi (incluse quelle statistiche) e della interpretazione dei risultati debbono anch'essi firmare;

p) accettare e sottoscrivere il rapporto finale dello studio

Negli studi multicentrici può bastare la firma del coordinatore, se previsto dal protocollo;

q) assicurare la confidenzialità delle informazioni riguardanti i soggetti e dei dati forniti dallo sponsor da parte di tutto il personale coinvolto dallo studio;

r) osservare i seguenti punti particolarmente connessi alla cura dei pazienti:

- se è il caso, una unità di rianimazione pienamente funzionante deve essere immediatamente a disposizione in caso di emergenza;

- lo sperimentatore è responsabile, dal punto di vista medico, dei soggetti che sono sotto le cure nel corso dello studio e deve assicurare che ad essi verranno fornite cure mediche adeguate anche dopo il termine dello studio;

- alterazioni degli esami di laboratorio clinicamente rilevanti o osservazioni cliniche di rilievo devono essere seguite nell'interesse del paziente anche dopo il completamento dello studio;

- se è il caso, i soggetti coinvolti in uno studio dovrebbero essere forniti di un documento riportante l'informazione che essi partecipano ad uno studio. Dovrebbe essere fornito un indirizzo ed un numero di telefono cui rivolgersi nel caso si rendessero necessari provvedimenti per il paziente in altra sede;

- nella cartella clinica deve essere chiaramente indicato che il soggetto partecipa ad uno studio clinico;

- normalmente, se il paziente è d'accordo, si dovrebbe informare il medico di famiglia.

### Capitolo III

#### GESTIONE DEI DATI

##### Sperimentatore.

3.1 Lo sperimentatore si impegna a garantire che le osservazioni ed i dati siano accuratamente ed esaurientemente registrati sulla scheda paziente (C.R.F.) che firmerà.

3.2 La computerizzazione dei dati è possibile se controllata come raccomandato dalle norme di Good Manufacturing Practice della CEE.

3.3 Se i dati vengono inseriti direttamente in un computer deve essere sempre salvaguardata la garanzia di validazione che includa un print out datato e firmato e back up records.

I sistemi computerizzati devono essere validati ed una descrizione dettagliata per il loro uso deve essere allestita e mantenuta aggiornata.

3.4 Qualsiasi correzione sulla scheda paziente (C.R.F.) o sui dati grezzi deve essere apportata in modo da non rendere illeggibile il dato originale. I dati corretti debbono essere inseriti con il motivo della correzione, con la data e la sigla dello sperimentatore. Nel caso di elaborazione elettronica dei dati, possono accedere ai dati per inserirli o modificarli solo persone autorizzate, e cambiamenti o cancellature devono essere registrati.

3.5 Se i dati vengono modificati nel corso della elaborazione, la modifica deve essere documentata ed il sistema validato.

3.6 I dati di laboratorio con i valori normali di riferimento devono essere sempre registrati sulla scheda (C.R.F.) o allegati ad essa.

Valori che cadono al di fuori di limiti di riferimento clinicamente accettabili o che differiscono in modo marcato dai valori precedenti devono essere valutati e commentati dallo sperimentatore.

3.7 Dati diversi da quelli richiesti dal protocollo possono essere riportati sul C.R.F. indicandoli chiaramente come dati aggiuntivi e la loro importanza sarà spiegata dallo sperimentatore.

3.8 Le unità di misura devono essere sempre definite e le trasformazioni di unità devono essere indicate e documentate.

3.9 Lo sperimentatore deve tenere sempre una documentazione riservata che gli permetta la sicura identificazione di ciascun paziente

##### Sponsor/monitor.

3.10 Lo sponsor deve usare programmi validati ed esenti da errori per la elaborazione dei dati con adeguata documentazione per l'utente.

3.11 Il monitor deve prendere misure appropriate volte ad evitare che sfuggano dati mancanti o l'inserimento di incoerenze logiche. Se un computer assegna automaticamente i dati mancanti, ciò deve essere dichiarato.

3.12 Se vengono utilizzati sistemi elettronici di elaborazione dei dati oppure sistemi di inserimento a distanza, devono essere disponibili S.O.P. per tali sistemi. Tali sistemi devono essere progettati per permettere correzioni dopo il caricamento e le correzioni devono apparire in un file per l'audit (vedi 3.4 e 3.16).

3.13 Lo sponsor deve assicurare la massima accuratezza possibile nella trasformazione dei dati. Deve essere sempre possibile comparare la stampa dei dati con le osservazioni ed i dati originali.

3.14 Lo sponsor deve essere in grado di identificare tutti i dati inseriti, relativi ad un singolo soggetto, tramite un codice non ambiguo (vedi 3.9).

3.15 Se i dati vengono trasformati nel corso della elaborazione, la trasformazione deve essere documentata ed il metodo validato.

3.16 Lo sponsor deve tenere un elenco delle persone autorizzate ad apportare correzioni e deve proteggere l'accesso ai dati con appropriati sistemi di protezione.

##### Archiviazione dei dati.

3.17 Lo sperimentatore deve organizzare la conservazione dei codici di identificazione dei pazienti per almeno 15 anni dopo il termine o la sospensione dello studio.

I dossier dei pazienti (cartella clinica) ed altri dati originali devono essere conservati per il periodo massimo consentito dall'ospedale, l'istituzione o lo studio privato, ma per non meno di 15 anni.

Lo sponsor, o successivo proprietario, deve conservare tutta l'altra documentazione relativa allo studio per tutta la durata dell'autorizzazione all'immissione in commercio del prodotto. I dati archiviati possono essere conservati su microfiche o registrati elettronicamente purché vi sia un back up e da questo si possa ottenere una copia cartacea del materiale ove richiesto.

3.18 Il protocollo, la documentazione, le autorizzazioni e tutti gli altri documenti inerenti allo studio, inclusi i certificati attestanti che procedure soddisfacenti di audit e di ispezione hanno avuto luogo devono essere conservate dallo sponsor in un archivio principale dello studio (Trial Master File).

3.19 I dati sugli A.E. debbono sempre essere inclusi nell'archivio principale dello studio.

3.20 Il rapporto finale deve essere conservato dallo sponsor o dal successivo proprietario per i 5 anni successivi alla fine dell'autorizzazione alla commercializzazione del prodotto. Qualsiasi cambiamento di proprietà dei dati deve essere documentato.

3.21 Tutti i dati e i documenti devono essere disponibili nel caso vengano richiesti dalle autorità competenti.

#### Lingua

3.22 Tutte le informazioni scritte e altro materiale da usarsi dal paziente o dal personale paramedico deve essere in una lingua chiaramente comprensibile agli stessi.

3.23 Le autorità competenti si sono accordate di accettare scheda paziente (C.R.F.) compilate in inglese.

### Capitolo IV

#### STATISTICA

4.1 Il ricorso ad un esperto in biostatistica è necessario prima e durante tutto lo studio, dall'impostazione del protocollo fino alla stesura del rapporto finale.

4.2 Lo sponsor e lo sperimentatore devono accordarsi sulla sede e la persona che condurrà la elaborazione statistica.

#### Disegno sperimentale

4.3 La validità scientifica di uno studio clinico e la credibilità dei dati dipendono innanzitutto dal disegno dello studio. In caso di studi comparativi il protocollo dovrebbe pertanto contenere:

a) un razionale a priori sulla differenza tra trattamenti che lo studio è chiamato a rilevare e la potenza per rilevare questa differenza sulla base di informazioni scientifiche e cliniche nonché sulla base di un giudizio professionale sul significato clinico delle differenze statistiche;

b) le misure adottate per evitare errori sistematici ("bias") ed in particolare i metodi di randomizzazione se pertinenti.

#### Randomizzazione e studi in cieco

4.4 Nel caso di randomizzazione dei soggetti, la procedura deve essere documentata. Quando viene fornito un codice sigillato per ogni trattamento individuale in uno studio in cieco, randomizzato, una copia deve essere conservata dallo sponsor e una dallo sperimentatore.

4.5 In caso di studi in cieco, il protocollo deve indicare i casi nei quali il codice può/deve essere aperto.

Deve essere possibile accedere al tipo di trattamento individuale in casi di emergenza. Il sistema deve permettere l'accesso alla chiave di randomizzazione di un soggetto per volta.

Se il codice viene aperto ciò deve essere giustificato sulla scheda paziente (C.R.F.).

#### Analisi statistica.

4.6 Il tipo di analisi statistica da utilizzarsi deve essere specificato nel protocollo ed ogni successiva deviazione dalla piano deve essere descritta e giustificata nel rapporto finale. La pianificazione dell'analisi e la sua successiva esecuzione devono essere condotte e supervisionate da uno statistico identificato, appropriatamente qualificato ed esperto. Le possibilità di, e le circostanze in cui, produrre rapporti ad interim devono essere anche specificate nel protocollo.

4.7 Lo sperimentatore ed il monitor devono assicurare che i dati siano di elevata qualità nel momento della loro raccolta e lo statista deve assicurare l'integrità dei dati nel corso della loro elaborazione.

4.8 I risultati delle analisi dovrebbero essere presentati in modo da facilitare l'interpretazione della loro importanza clinica ad esempio stimando l'effetto dei trattamenti, dimensioni ed intervalli di confidenza piuttosto che limitarsi solamente ai test di significatività.

4.9 Nel corso della analisi statistica deve essere fatta una lista dei dati mancanti, inutilizzati e spuri.

Tutte le omissioni di questo tipo devono essere documentate per permettere un loro esame.

### Capitolo V

#### QUALITY ASSURANCE (Q.A.)

5.1 Un sistema di Q.A., comprendente tutti gli elementi descritti in questo capitolo e nelle corrispondenti parti del glossario, deve essere istituito e reso operativo dallo sponsor.

5.2 Tutte le osservazioni ed i rilievi devono poter essere verificabili. Questo è particolarmente importante per la credibilità dei dati e per assicurare che le conclusioni presentate siano derivate correttamente dai dati grezzi.

I procedimenti di verifica devono essere, quindi, specificati e giustificati. Un campionamento basato su procedure statistiche può essere un metodo accettabile di verifica dei dati in ogni studio.

5.3 Il controllo di qualità deve essere applicato ad ogni stadio della gestione dei dati per assicurare che tutti i dati siano attendibili e siano stati elaborati correttamente.

5.4 L'audit da parte dello sponsor deve essere condotto da persone/strutture indipendenti da quelle responsabili dello studio.

5.5 Alcune o tutte le raccomandazioni, le richieste o i documenti indicati in queste linee-guida, possono essere soggette, e devono essere disponibili, ad un procedimento di audit da parte dello sponsor o di una organizzazione indipendente da esso designata o da parte delle autorità competenti (ispezione).

5.6 La sede dello studio, le strutture ed i laboratori e tutti i dati, inclusi quelli originali (source data) e la documentazione devono essere disponibili per l'ispezione da parte delle autorità competenti.

### ALLEGATO ALLE NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

#### 1. Introduzione.

Questo allegato ha lo scopo di fornire una guida su alcuni aspetti pratici degli studi clinici. Esso include la maggior parte delle istruzioni contenute nelle «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche di medicinali nella Comunità europea» («La disciplina relativa ai medicinali nella Comunità europea», III, 1989).

Dal momento che parti della linea guida «Raccomandazioni di base per lo svolgimento di prove cliniche» sono ora incluse in questo allegato, la linea guida verrà coerentemente revisionata.

## 2. Premesse generali

È importante per chiunque prepari uno studio su un prodotto medicinale nell'uomo, che i problemi specifici di un particolare studio clinico vengano approfonditamente considerati e che le soluzioni scelte siano scientificamente valide ed eticamente giustificate. Bisogna sottolineare che questa responsabilità va ripartita tra sponsor dello studio e sperimentatori clinici interessati. Inoltre, considerando la strategia relativa alla valutazione clinica di nuovi principi attivi, si raccomanda vivamente di impostare e di pianificare i singoli studi come parte di un insieme di sperimentazioni logicamente costruito.

## 3. Definizione degli studi clinici

In questo contesto, per studio clinico su medicinale (i) si intende ogni studio sistematico sull'uomo, sia paziente che volontario non-paziente, al fine di scoprire o verificare gli effetti e/o di identificare ogni reazione avversa al(i) prodotto(i) in esame, e/o di studiare l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione al fine di accertarne l'efficacia e la sicurezza.

Gli studi clinici vengono generalmente classificati in fasi dalla I alla IV. Non è possibile tracciare confini precisi tra le singole fasi, ed esistono al riguardo opinioni discordi sui dettagli e sulla metodologia. Qui di seguito vengono in breve definite le singole fasi, in base alle finalità relative allo sviluppo clinico dei prodotti medicinali.

### a) Fase I.

Primi studi su un nuovo principio attivo condotti nell'uomo spesso su volontari sani. Lo scopo è quello di fornire una valutazione preliminare sulla sicurezza ed un primo profilo della farmacocinetica e della farmacodinamica del principio attivo nell'uomo.

### b) Fase II.

Studi terapeutici pilota. Lo scopo è quello di dimostrare l'attività e di valutare la sicurezza a breve termine di un principio attivo in pazienti affetti da una malattia o da una condizione clinica per la quale il principio attivo è proposto. Gli studi vengono condotti su un numero limitato di soggetti e spesso, in uno stadio più avanzato, secondo uno schema comparativo (es. controllato con placebo). Questa fase ha anche lo scopo di determinare un appropriato intervallo di dosi e/o schemi terapeutici e (se possibile) di identificare il rapporto dose/risposta al fine di fornire le migliori premesse per pianificare studi terapeutici più estesi.

### c) Fase III.

Studi su gruppi di pazienti più numerosi (e possibilmente diversificati) al fine di determinare il rapporto sicurezza/efficacia a breve e lungo termine delle formulazioni del principio attivo, come pure di valutarne il valore terapeutico assoluto e relativo. L'andamento e le caratteristiche delle più frequenti reazioni avverse devono essere indagati e si devono esaminare le specifiche caratteristiche del prodotto (es. interazioni clinicamente rilevanti tra farmaci, fattori che inducono differenti risposte, quali l'età, ecc.). Il programma sperimentale dovrebbe essere preferibilmente a doppio cieco randomizzato, ma altri disegni possono essere accettabili, come, ad esempio, nel caso di studi a lungo termine sulla sicurezza. Generalmente le condizioni degli studi dovrebbero essere il più possibile vicine alle normali condizioni di uso.

### d) Fase IV.

Studi condotti dopo la commercializzazione del(i) prodotto(i) medicinale(i), anche se sulla definizione di questa fase non vi è un completo accordo. Gli studi di fase IV sono condotti sulla base delle informazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'autorizzazione all'immissione in commercio (per esempio, farmacovigilanza o valutazione del valore terapeutico). Secondo i casi, gli studi di fase IV richiedono condizioni sperimentali (che includono almeno un protocollo) simili a quelle sopra descritte per gli studi pre-marketing. Dopo che un prodotto è stato posto sul mercato, gli studi clinici miranti ad indagare, ad esempio, nuove indicazioni, nuove vie di somministrazione o nuove associazioni, vanno considerati come studi su nuovi prodotti medicinali.

## 4. Provvedimenti per garantire condizioni sperimentali ottimali.

Deve essere redatto e rispettato un protocollo sperimentale (vedi punto 6) ed adeguate istruzioni debbono essere trasmesse a tutte le persone coinvolte.

Le condizioni delle strutture nelle quali lo studio viene condotto debbono essere ben predisposte ed accuratamente preparate. Esse debbono avere un sufficiente livello qualitativo in relazione, ad esempio, al controllo dei pazienti/volontari sani, al personale, alle strutture di laboratorio (se necessario) alle disposizioni in caso di emergenza, ecc.

Infine, prima che lo studio clinico abbia inizio, è necessario che venga chiaramente definita la ripartizione delle responsabilità tra sponsor, monitor, sperimentatore ed i collaboratori.

## 5. Dati propedeutici allo studio clinico.

I dati chimici, farmaceutici, e di farmacotossicologia animale sulla sostanza e/o sulla forma farmaceutica in esame debbono essere disponibili e venire valutati con competenza professionale prima che un nuovo prodotto venga impiegato in studi clinici. È necessario sottolineare la responsabilità dello sponsor nel fornire una documentazione esauriente, completa e pertinente, ad esempio mediante il dossier per lo sperimentatore.

Se un principio attivo deve essere studiato in fase II, III e IV, bisogna considerare tutti i dati esistenti relativi a ricerche sull'uomo. Prima di iniziare gli studi di fase II, è obbligatorio disporre dei risultati dei precedenti studi di farmacologia clinica. A prescindere dagli effetti sulle funzioni bersaglio, è necessario che siano stati indagati i possibili effetti su altri importanti organi ed apparati in seguito alla somministrazione di adeguati dosaggi, anche se ciò potrebbe non essere possibile per tutti gli studi. Debbono essere presi in esame i risultati degli studi di cinetica sul principio attivo, la sua distribuzione e/o eliminazione, possibilmente ricorrendo a più vie di somministrazione, nonché i risultati di altre ricerche in base alle quali è stata operata la scelta della dose, come, ad esempio, gli studi sui rapporti dose/risposta e/o concentrazione/effetto e quelli relativi alla sicurezza. Prima di iniziare gli studi di fase III, bisogna prendere in esame i risultati dei precedenti studi clinici. Va tenuta in considerazione la possibilità di interazioni con prodotti medicinali contenenti altri principi attivi.

## 6. Protocollo sperimentale.

Uno studio ben concepito si fonda essenzialmente su un protocollo completo, approfonditamente ponderato e ben strutturato.

Il protocollo deve contenere, ove necessarie, le informazioni riportate nel seguente elenco o per lo meno tale elenco deve essere considerato per qualunque studio previsto.

**6.1. Informazioni generali:**

a) titolo del progetto;

b) nome dello (gli) sperimentatore (i) clinico (i) responsabile (i) dello studio e nomi di altri eventuali partecipanti e loro qualifica professionale (es. dottore in medicina, biochimico, infermiere, statistico, ecc.);

c) nome dello sponsor, se esiste;

d) l'ospedale, il reparto, il gruppo di medici presso i quali lo studio avrà luogo (affiliazione, indirizzi).

**6.2. Giustificazione e obiettivi:**

a) scopo dello studio;

b) motivo della sua esecuzione;

c) punti essenziali del problema e premesse teoriche con riferimento alla letteratura pertinente.

**6.3. Etica:**

a) considerazioni etiche generali relative allo studio;

b) descrizione delle modalità di come i pazienti e/o i volontari sani vengono informati ed il loro consenso viene ottenuto;

c) possibili motivi per non richiedere il consenso informato.

**6.4. Programma cronologico generale:**

a) descrizione dei tempi dello studio (con date), cioè: inizio, fase sperimentale e termine;

b) giustificazione dei tempi programmati, per esempio alla luce dell'estensione degli studi di sicurezza sui principi attivi/prodotti medicinali, del decorso della malattia in esame e della durata prevista del trattamento.

**6.5. Disegno sperimentale:**

a) indicazione del tipo di studio, per esempio studio controllato, studio pilota e, possibilmente, indicazione della fase in cui ricade;

b) descrizione del metodo di randomizzazione, comprendente le modalità procedurali e pratiche;

c) descrizione del disegno sperimentale (per esempio: gruppi paralleli, disegno cross-over) e delle tecniche di cecità prescelte (es.: doppia cecità, singola cecità);

d) indicazione degli altri criteri adottati per ridurre gli errori sistematici (bias).

**6.6. Selezione dei soggetti:**

a) indicazione delle caratteristiche (pazienti/volontari sani) incluse età, sesso, gruppo etnico, fattori prognostici, etc., a seconda del caso;

b) chiara enunciazione dei criteri diagnostici per l'ammissione;

c) esaurienti criteri di inclusione/esclusione nello studio e per il ritiro del paziente nel corso dello stesso.

**6.7. Trattamento:**

a) chiara descrizione del (i) prodotto (i) da impiegare (nelle formulazioni definitive, non farmaci di laboratorio), e giustificazioni dei dosaggi da usare;

b) descrizione del trattamento riservato al (i) gruppo (i) e/o ai periodi di controllo (placebo, altri prodotti, etc.);

c) via di somministrazione, dosaggio, schema posologico, periodi di trattamento per il prodotto in esame contenente il principio attivo e per il (i) prodotto (i) di confronto.

d) regole per l'utilizzo di trattamenti concomitanti;  
e) precauzioni da adottare per garantire un uso sicuro dei prodotti;

f) criteri per promuovere e controllare una scrupolosa aderenza alle istruzioni prescritte (controllo della compliance).

**6.8. Valutazione della efficacia:**

a) specificazione dei parametri di attività da utilizzare

b) descrizione di come gli effetti sono misurati e registrati;

c) tempi e periodi di registrazione degli effetti;

d) descrizione di particolari analisi e/o controlli da effettuare (farmacocinetici, clinici, laboratoristici, radiologici, etc.).

**6.9. Eventi avversi:**

a) metodi di registrazione degli eventi avversi;

b) provvedimenti previsti per affrontare le complicazioni;

c) informazioni su dove sarà conservato il codice individuale e di come potrà essere aperto in caso di emergenza;

d) dettagli per la segnalazione di eventi avversi, comprendenti da chi ed a chi deve essere fatta la segnalazione stessa nonché i tempi entro cui deve essere trasmessa.

**6.10. Dettagli pratici:**

a) un meticoloso e dettagliato piano dei vari stadi e procedure al fine di controllare e supervisionare lo studio nel modo più efficace;

b) specificazione ed istruzioni per prevedibili deviazioni dal protocollo;

c) assegnazione di compiti e responsabilità nel gruppo di ricerca e loro coordinamento;

d) istruzioni al personale, includenti una descrizione dello studio;

e) indirizzi, numeri telefonici, etc., che consentano ad ogni membro del personale di contattare il gruppo di ricerca a qualsiasi ora;

f) considerazioni, eventuali, su problemi di riservatezza.

**6.11. Gestione dei dati:**

a) procedure per gestire ed elaborare i dati dell'efficacia e degli eventi avversi relativi al prodotto in studio;

b) procedure per la tenuta di appositi elenchi e registrazioni per ciascun soggetto che prende parte allo studio. Le registrazioni devono permettere una facile identificazione del singolo paziente o volontario sano. Deve essere compresa una copia della scheda raccolta dati (Case Report Form-CRF).

**6.12. Valutazione:**

a) una dettagliata esposizione su come deve essere valutata la risposta;

b) metodi di enumerazione e calcolo degli effetti terapeutici;

c) descrizione di come comportarsi con i soggetti ritirati od usciti prematuramente dallo studio e di come inserirli nel rapporto;

d) controllo di qualità dei metodi e delle procedure di valutazione.

**6.13. Statistica:**

a) accurata descrizione dei metodi statistici da impiegare;

b) numero di pazienti che si prevede di arruolare. Ragioni per la scelta delle dimensioni del campione, comprendenti considerazioni sulla (o calcolo della) potenza dell'esperimento e sua giustificazione clinica.

- c) descrizione della unità statistica;
- d) scelta del livello di significatività;
- e) norme per la conclusione dello studio.

#### 6.14. Finanziamento, relazioni, approvazioni, assicurazione etc.

In riferimento al protocollo sarebbe spesso consigliabile precisare come comportarsi in una serie di problemi che direttamente od indirettamente possano influenzare la esecuzione ed i risultati dello studio.

Gli argomenti essenziali sono presentati più avanti ai punti 8-10 e comprendono finanziamento dello studio, assicurazione e problemi di responsabilità ed etichettatura.

#### 6.15. Sommario, supplementi

Il protocollo deve comprendere un esauriente sommario e allegati pertinenti (ad es. informazione ai pazienti, istruzioni al personale, descrizione di particolari procedure).

#### 6.16. Bibliografia

Deve essere inclusa una lista della letteratura citata nel protocollo.

#### 7. Scheda raccolta dati (Case Report Form).

Per presentare in modo adeguato i risultati di uno studio clinico è essenziale che sia disponibile una raccolta del tutto esauriente di informazioni sul soggetto, sulla somministrazione del medicinale in esame e sul risultato delle procedure previste dal protocollo. Ciò si attua facendo uso di una scheda raccolta dati (C.R.F.) che deve essere approntata per facilitare l'osservazione del soggetto tenendo anche conto del protocollo dello studio. Nel preparare una CRF devono essere considerati i seguenti punti. L'elenco qui riportato non è esauriente e la CRF deve tener conto della natura del prodotto in esperimento. L'omissione di uno o più punti deve essere giustificata:

- a) data, luogo ed identificazione dello studio;
- b) identificazione del soggetto;
- c) età, sesso, altezza, peso e gruppo etnico del soggetto;
- d) caratteristiche particolari del soggetto (ad es. tumore, dieta particolare, gravidanza, trattamento precedente);
- e) diagnosi, indicazione per cui il medicinale è somministrato secondo il protocollo;
- f) rispondenza ai criteri di inclusione/esclusione;
- g) durata della malattia; intervallo dall'ultima manifestazione (se del caso);
- h) dosaggio, schema posologico e somministrazione del medicinale; note sulla aderenza al trattamento (compliance);
- i) durata del trattamento;
- j) durata del periodo di osservazione;
- k) uso concomitante di medicinali o terapie ed interventi non farmacologici;
- l) regimi dietetici;
- m) registrazione dei parametri di attività (comprendenti data, ora, firma di chi fa la registrazione);
- n) eventi avversi osservati. Tipo, durata, intensità etc.; conseguenze e misure prese;
- o) ragioni del ritiro (se del caso) e/o della apertura del codice.

#### 8. Finanziamento dello studio

Tutti i problemi finanziari correlati all'esecuzione di uno studio ed alla preparazione dei rapporti devono essere risolti e deve essere preparato un bilancio di previsione. Devono essere disponibili informazioni sulle fonti di supporto

economico (ad es. fondazioni, fondi pubblici o privati, sponsor/produttore). Nello stesso modo deve essere chiaro come le spese sono suddivise, per es. pagamento di volontari, rimborso spese ai pazienti, pagamenti per esami particolari, assistenza tecnica, acquisto di apparecchiature, eventuali onorari o rimborsi ai membri del gruppo di ricerca, pagamenti ad Università/ospedali etc.

Le autorità competenti possono richiedere dettagliate informazioni su rapporti (economici o di altro tipo) fra il singolo ricercatore e il fabbricante del prodotto interessato, nei casi in cui tali informazioni non siano ovvie.

#### 9. Assicurazione e responsabilità

I pazienti ed i volontari sani che prendono parte ad uno studio clinico devono essere assicurati in modo soddisfacente contro ogni danno provocato dallo studio. La responsabilità delle parti in causa (sperimentatori, sponsor/produttore, ospedali/cliniche, etc.) deve essere chiaramente definita prima dell'inizio di uno studio su di un medicinale.

#### 10. Etichettatura

Le prescrizioni della direttiva del Consiglio 65/65 CEE e successive modifiche sulla etichettatura devono essere applicate, per analogia, ai medicinali o al placebo impiegati in studi clinici. L'etichetta inoltre deve contenere le parole «Per studio clinico» e il nome del medico responsabile dello studio (sperimentatore).

#### 11. Sistemi di notifica/approvazione degli studi clinici

Negli stati membri in cui la normativa sui prodotti medicinali richiede la notifica o una richiesta di autorizzazione prima di iniziare uno studio, devono essere tenute in conto e seguite le norme nazionali. In alcuni paesi deve essere usato un particolare modulo. La notifica/domanda deve essere firmata dallo sperimentatore, dallo sponsor e dal capo della istituzione o dipartimento in cui lo studio deve aver luogo. La persona o le persone che firmano saranno ritenute responsabili secondo le normative nazionali della conduzione dello studio comprese tutte le deviazioni dal protocollo. La notifica/domanda normalmente deve contenere le informazioni specificate nel modulo, un protocollo dello studio sperimentale con un breve sommario e le informazioni e documentazioni specificate nel presente documento, ma quanto richiesto può variare fra gli Stati membri. Per un prodotto già autorizzato come medicinale sarà di norma sufficiente un riferimento alle informazioni già presentate.

In generale le notifiche/domande devono essere presentate alle competenti autorità nelle seguenti situazioni:

- a) prodotti medicinali non autorizzati: tutti gli studi clinici;
- b) medicinali autorizzati, se lo studio è
  - pianificato per valutare nuove indicazioni;
  - condotto in gruppi di pazienti non studiati in precedenza in modo adeguato;
  - fatto con dosaggi considerevolmente superiori a quelli approvati in precedenza.

Inoltre, studi di fase IV, per es. studi volti a determinare la frequenza di reazioni avverse o che coinvolgono un numero molto grande di pazienti da trattare (secondo quanto previsto nella autorizzazione alla immissione in commercio) per un periodo molto lungo o la valutazione di strategie terapeutiche, possono richiedere una notifica.

Uno studio multicentrico (limitato ad un solo paese) deve in genere essere considerato come un singolo studio per cui è necessario presentare una sola notifica/domanda completa con il protocollo principale e la documentazione. Oltre a ciò ogni centro deve presentare un modulo per confermare la sua partecipazione allo studio.



#### D. 9. L U X E M B U R G O

"Loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués".

Ley del 11 de abril de 1983 sobre la comercialización y publicidad de las especialidades farmacéuticas y los medicamentos prefabricados.

**Loi du 11 avril 1983 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués.**

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau;

Notre Conseil d'Etat entendu;

De l'assentiment de la Chambre des Députés;

Vu la décision de la Chambre des Députés du 3 mars 1983 et celle du Conseil d'Etat du 8 mars 1983 portant qu'il n'y a pas lieu à second vote;

Avons ordonné et ordonnons:

**Chapitre Ier – Dispositions générales.**

**Art. 1<sup>er</sup>. Définitions.**

Pour l'application de la présente loi on entend par:

- 1) Spécialité pharmaceutique: Tout médicament préparé à l'avance, mis sur le marché sous une dénomination spéciale et sous un conditionnement particulier.
- 2) Médicament préfabriqué: Tout médicament, à l'exception de la spécialité pharmaceutique, préparé à l'avance, mis sur le marché sous forme pharmaceutique.
- 3) Médicament: Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales.  
Toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions organiques chez l'homme ou l'animal est également considérée comme médicament.
- 4) Substance: Toute matière qu'elle qu'en soit l'origine, celle-ci pouvant être:  
humaine, telle que:  
le sang humain et les produits dérivés du sang humain;  
animale, telle que:  
les micro-organismes, animaux entiers, parties d'organes, sécrétions animales, toxines, substances obtenues par extraction, produits dérivés du sang, etc.;  
végétale, telle que:  
les micro-organismes, parties de plantes, sécrétions végétales, substances obtenues par extraction etc.;  
chimique, telle que:  
les éléments, matières chimiques naturelles et les produits chimiques de transformation et de synthèse.
- 5) Forme pharmaceutique: Toutes les formes utilisées en vue de l'administration ou de l'application d'un médicament.

**Art. 2. Autorité compétente.**

Sans préjudice des dispositions prises en exécution de la loi du 28 avril 1922 concernant la préparation et la vente des médicaments et des substances toxiques, la mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués ainsi que la publicité les concernant, sont placées sous le contrôle du ministre de la Santé.

**Chapitre II. – Mise sur le marché**

**Art. 3. Autorisation.**

La mise sur le marché de toute spécialité pharmaceutique et de tout médicament préfabriqué est subordonnée à l'octroi d'une autorisation préalable délivrée par le ministre de la Santé.



#### **Art. 4. Interdictions.**

La vente, la détention en vue de la vente, la cession à titre gratuit et l'importation d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué non couvert par une autorisation de mise sur le marché délivrée au Luxembourg sont interdites.

#### **Art. 5. Exception.**

Par dérogation aux articles 3 et 4 ci-dessus est autorisée la dispensation occasionnelle par le pharmacien d'officine d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué couvert dans le pays d'origine par une autorisation de mise sur le marché, lorsqu'il est en possession:

- 1) d'une ordonnance individuelle nominale pour le traitement d'un malade;  
ou
- 2) d'une ordonnance médicale collective, motivée par la gravité et l'urgence d'un traitement en milieu hospitalier.

Le pharmacien d'officine doit consigner ces importations dans un registre spécial tenu uniquement à cet effet. Le registre et les copies d'ordonnances sont à soumettre au pharmacien-inspecteur lors de sa visite.

#### **Art. 6. Demande d'autorisation.**

En vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché le responsable de la mise sur le marché introduit une demande auprès du ministre de la Santé, sur une formule tenue à la disposition des demandeurs auprès de la Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé. Les renseignements que le demandeur doit donner et la forme dans laquelle il les fournit sont fixés par règlement grand-ducal. Dès que le demandeur a obtenu l'autorisation de mise sur le marché il devient titulaire de l'autorisation.

#### **Art. 7. Obligations du titulaire d'une autorisation.**

Le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché est tenu de transmettre immédiatement au ministre de la Santé tout élément nouveau constituant un complément d'information aux éléments du dossier d'enregistrement et notamment toute interdiction ou restriction imposée par les autorités responsables du pays d'origine et des pays où le médicament est dans le commerce.

#### **Art. 8. Responsabilité.**

L'autorisation ministérielle ne porte pas atteinte à la responsabilité de droit commun du responsable de la mise sur le marché ou du fabricant.

#### **Art. 9. Validité de l'autorisation.**

L'autorisation a une durée de validité de cinq ans, renouvelable par périodes quinquennales sur demande du titulaire de l'autorisation, présentée dans les trois mois précédant l'échéance.

Toutefois, si en présence d'une autorisation de mise sur le marché accordée dans un autre Etat membre des Communautés Européennes une autorisation est accordée sous forme d'une reconnaissance de l'autorisation précitée, la validité de cette reconnaissance expire avec celle de l'autorisation délivrée dans le pays d'origine.

#### **Art. 10. Refus de l'autorisation.**

Le ministre de la Santé refuse l'autorisation de mise sur le marché lorsque, après vérification des renseignements et des documents prévus par la présente loi et les règlements pris en son exécution, il apparaît que:

- 1) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi;
- 2) l'effet thérapeutique fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur;
- 3) le médicament n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée.

L'autorisation est également refusée si la documentation et les renseignements présentés à l'appui de la demande ne sont pas conformes aux dispositions de la présente loi et des règlements pris en son exécution.

#### **Art. 11. Cas spéciaux de refus.**

L'autorisation est également refusée lorsque:

- 1) le nom du médicament présente une homonymie avec un médicament déjà présent sur le marché et de composition différente;

- 2) le nom du médicament est susceptible d'induire en erreur ou de provoquer du fait d'une paronymie la confusion quant à son activité thérapeutique.

**Art. 12. Modification du dossier.**

Toute modification que le titulaire se propose d'apporter au dossier en vertu duquel l'autorisation de mise sur le marché a été accordée doit être sollicitée auprès du ministre de la Santé qui juge de la suite à réserver à cette demande. Le cas échéant cette demande doit être accompagnée des renseignements dont question à l'article 6 ci-dessus. La modification ne peut être apportée qu'après autorisation délivrée par le ministre, conformément à la procédure prévue par la présente loi ainsi que par les règlements pris en son exécution. En tout temps le médicament en circulation et son dossier doivent concorder en tous points.

**Art. 13. Suspension ou retrait de l'autorisation.**

Le ministre de la Santé suspend ou retire l'autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué lorsqu'il apparaît que

- 1) le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi
- 2) l'effet thérapeutique fait défaut
- 3) le médicament n'a pas la composition qualitative ou quantitative déclarée.

Le ministre peut suspendre l'autorisation lorsqu'il existe une présomption grave que le médicament est nocif dans les conditions normales d'emploi.

L'autorisation est également suspendue ou retirée s'il s'avère que les renseignements figurant dans le dossier en vertu de la présente loi et des règlements pris en son exécution sont erronés ou lorsque les contrôles de conformité tels qu'ils sont définis par les dispositions légales et réglementaires n'ont pas été effectués.

Sont interdites la vente, la détention en vue de la vente, la cession à titre gratuit et l'importation d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué dont l'autorisation de mise sur le marché a fait l'objet d'une décision de suspension ou de retrait. Toutefois la conservation d'un produit dont l'autorisation de mise sur le marché est suspendue reste permise, à condition qu'il ne soit pas gardé dans la partie de l'officine du pharmacien qui est accessible au public.

**Art. 14. Interdiction de délivrance d'un lot.**

Le ministre de la Santé peut interdire la délivrance d'un ou de plusieurs lots d'une spécialité pharmaceutique ou d'un médicament préfabriqué et ordonner au titulaire de l'autorisation leur retrait du marché lorsque:

- 1) la composition qualitative ou quantitative effective n'est pas conforme à la composition déclarée;
- 2) il n'est pas justifié que les contrôles prescrits ont été effectués sur les composants, sur le produit fini et en cours de fabrication;
- 3) les dispositions légales relatives à l'étiquetage et à la notice n'ont pas été respectées.

**Art. 15. Renonciation.**

Lorsque le titulaire d'une autorisation de mise sur le marché déclare renoncer, par lettre adressée au ministre de la Santé, à une autorisation pour une spécialité pharmaceutique ou un médicament préfabriqué, il est tenu de prendre toutes dispositions utiles pour faire cesser la distribution dans un délai de six mois.

Passé ce délai la vente, la détention en vue de la vente, la cession à titre gratuit et l'importation de cette spécialité ou de ce médicament sont interdites.

Les mêmes dispositions sont applicables lorsqu'un titulaire ne demande pas le renouvellement de son autorisation dans les conditions prévues par l'article 9.

**Art. 16. Droit d'enregistrement.**

A la demande d'autorisation de mise sur le marché doit être jointe une quittance de l'administration de l'enregistrement et des domaines, attestant le versement d'un droit fixe dont le montant sera déterminé par règlement grand-ducal. Ce droit ne peut être supérieur à cent mille francs ni inférieur à trois mille francs.

**Art. 17. Etiquetage.**

Les dispositions relatives à l'étiquetage et à la notice des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués sont déterminées par règlement grand-ducal.

**Art. 18. Commission d'experts.**

Une commission d'experts est nommée par le ministre de la Santé. Elle a pour mission de lui fournir des avis motivés sur toutes les demandes d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués et de lui soumettre le cas échéant des propositions concernant la suspension ou le retrait d'autorisation de mise sur le marché. Un règlement grand-ducal fixe la composition et le fonctionnement de cette commission.

**Chapitre III. – Publicité****Art. 19. Publicité.**

Le Gouvernement est autorisé à réglementer la publicité faite par quelque moyen que ce soit, concernant les spécialités pharmaceutiques et les médicaments préfabriqués s'adressant au public ainsi qu'aux personnes habilitées à prescrire et à délivrer des médicaments.

Toute publicité atteignant par quelque moyen que ce soit le public est interdite si elle n'a pas été au préalable autorisée par le ministre de la Santé ou par un fonctionnaire qu'il désigne à cet effet. Toutefois la publicité générale, mentionnant exclusivement le nom et la composition du produit, le nom du fabricant et son adresse, n'est pas visée par cette interdiction.

Commettent une infraction aux dispositions du présent article tant celui qui commande une publicité interdite que celui qui exécute pareille commande.

**Chapitre IV. – Dispositions pénales****Art. 20. Pénalités.**

Les infractions aux dispositions de la présente loi et des règlements à prendre en son exécution sont punies d'un emprisonnement de huit jours à six mois et d'une amende de deux mille cinq cent un à cent mille francs ou d'une de ces peines seulement. Les dispositions du livre 1<sup>er</sup> du code pénal ainsi que celles de la loi du 18 juin 1879, telle qu'elle a été modifiée par la loi du 16 mai 1904 sur les circonstances atténuantes, sont applicables à ces infractions.

**Chapitre V. – Dispositions abrogatoires et transitoires****Art. 21. Abrogation.**

La loi du 4 août 1975 portant réglementation de la mise sur le marché et de la publicité des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués est abrogée.

Tous les règlements et arrêtés pris en son exécution, pour autant qu'ils sont compatibles avec la présente loi, restent en vigueur jusqu'à ce qu'il en soit autrement disposé.

**Art. 22. Autorisations antérieures.**

Les autorisations de mise sur le marché accordées en vertu de la loi du 4 août 1975 précitée restent valables jusqu'à expiration du terme prévu à l'article 9. Le terme commence à courir pour chaque médicament ou spécialité à partir de la date de l'autorisation.

Les autorisations de mise sur le marché en vertu de la loi du 23 mai 1958 portant

- 1) réglementation générale de la vente, du débit et de la publicité des spécialités pharmaceutiques dans le Grand-Duché de Luxembourg;
  - 2) création d'un poste de pharmacien-inspecteur
- restent valables jusqu'au 20 mai 1990.

En vue du renouvellement de l'autorisation au-delà de cette date une demande répondant aux exigences de l'article 6 ci-dessus doit être présentée au plus tard le 20 mai 1989 au ministre de la Santé. L'article 9 ci-dessus est applicable à la nouvelle autorisation.

Toutefois en cas de modification à apporter à la demande du titulaire à une autorisation accordée en vertu d'une législation antérieure la demande doit être présentée et est appréciée conformément aux dispositions de la présente loi.

Les présentes dispositions transitoires ne font pas obstacle à l'application de l'article 13 aux autorisations accordées antérieurement.

Mandons et ordonnons que la présente loi soit insérée au Mémorial pour être exécutée et observée par tous ceux que la chose concerne.

Château de Berg, le 11 avril 1983.

**Jean**

*Le Ministre de la Santé,*

**Emile Krieps**

*Le Ministre de la Justice,*

**Colette Flesch**

Doc. parl. n° 2630, sess. ord. 1982-1983.

### **Loi du 11 avril 1983 modifiant la loi du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments.**

Nous JEAN, par la grâce de Dieu, Grand-Duc de Luxembourg, Duc de Nassau;

Notre Conseil d'Etat entendu;

De l'assentiment de la Chambre des Députés;

Vu la décision de la Chambre des Députés du 3 mars 1983 et celle du Conseil d'Etat du 8 mars 1983 portant qu'il n'y a pas lieu à second vote;

Avons ordonné et ordonnons:

**Art. 1<sup>er</sup>.** L'article 5 de la loi du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments est complété par un deuxième alinéa rédigé comme suit:

« Un règlement grand-ducal pourra également déterminer les exigences auxquelles les médicaments doivent satisfaire quant à leur composition, et notamment quant aux matières colorantes qu'ils contiennent. »

**Art. 2.** L'article 6 de la loi du 4 août 1975 concernant la fabrication et l'importation des médicaments est complété par un deuxième alinéa rédigé comme suit:

« Une autorisation ne peut être accordée que pour des médicaments qui ont fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché, à moins qu'il ne s'agisse d'une opération de transit. »

Mandons et ordonnons que la présente loi soit insérée au Mémorial pour être exécutée et observée par tous ceux que la chose concerne.

Château de Berg, le 11 avril 1983.

**Jean**

*Le Ministre de la Santé,*

**Emile Krieps**

Doc. parl. n° 2629, sess. ord. 1982-1983.

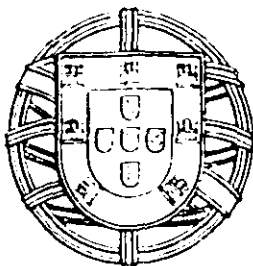


## D. 10. P O R T U G A L

### TEXTO 1

"Decreto-lei No. 72/91, Regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano, Diário da República Número 33, série I-A), Ministério da Saúde, de 8 de fevereiro".

Decreto ley No. 72/91 por el que se regula la introducción en el mercado, fabricación y comercialización de medicamentos de uso humano, Diário de la República No. 33, serie I-A; Ministerio de la Salud, 8 de febrero de 1991.

**APIFARMA**Informação 46/91  
Ref.: 07.02  
Data: 91.02.13**I - A**  
S É R I E

Esta 1.ª série do Diário da República é apenas constituída pela parte A

# DIÁRIO DA REPÚBLICA

Decreto-Lei n.º 72/91:

Regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a comparticipação de medicamentos de uso humano

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Decreto-Lei n.º 72/91

de 8 de Fevereiro

Com a publicação do presente diploma inicia-se uma nova era no sector farmacêutico, designadamente no domínio da introdução no mercado, controlo de qualidade e fabrico de medicamentos de uso humano.

Com efeito, todo o sector era regido por um conjunto de normas, algumas das quais datando de 1931, cuja inequívoca desactualização, aliada à necessidade de transpor várias directivas comunitárias para o direito interno, impunha a tomada de medidas legislativas adequadas.

Adaptam-se ao direito interno as seguintes directivas do Conselho das Comunidades Europeias:

- Directiva n.º 65/65/CEE, de 26 de Janeiro de 1965;
- Directiva n.º 75/319/CEE, de 20 de Maio de 1975;
- Directiva n.º 83/570/CEE, de 26 de Outubro de 1983;
- Directiva n.º 87/21/CEE, de 22 de Dezembro de 1986;
- Directiva n.º 87/22/CEE, de 22 de Dezembro de 1986;
- Directiva n.º 89/105/CEE, de 21 de Dezembro de 1988;
- Directiva n.º 89/341/CEE, de 3 de Maio;
- Directiva n.º 89/342/CEE, de 3 de Maio;
- Directiva n.º 89/343/CEE, de 3 de Maio;
- Directiva n.º 89/381/CEE, de 14 de Junho.

Trata-se, fundamentalmente, de criar um Estatuto do Medicamento que reúna num único diploma quer a legislação dispersa que o normativo inovador de modo a permitir modernizar todo o sistema desde a introdução no mercado até à comercialização, tendo em conta a necessidade e importância da actividade fiscalizadora como um elo fundamental da garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Deste Estatuto há aspectos que merecem ser sublinhados pelo que têm de inovador, quer no tocante a processos nacionais cuja instrução obedece a regras que obrigam a grande rigor científico, quer em relação a processos multi-Estados que oferecem a particularidade de tornar possível requerer simultaneamente, em diversos países da CEE, a introdução de medicamentos nos respectivos mercados. Salienta-se igualmente a inclusão

das regras respeitantes a medicamentos derivados de sangue e do plasma humano e, bem assim, dos medicamentos imunológicos e radiofármacos.

A mesma relevância merece a matéria respeitante à rotulagem e ao folheto informativo, destacando-se, quanto a este, a preocupação de uma informação correcta ao público consumidor, especialmente tratando-se de medicamentos de venda livre.

A publicidade é igualmente objecto de cuidados especiais quer a que é dirigida ao grande público quer a que se destina aos profissionais de saúde.

Refira-se, ainda, que este decreto-lei reúne um vasto consenso das entidades suas destinatárias, sendo certo que a sua execução exige da Administração Pública que tutela o sector um grande esforço de readaptação em ordem ao cumprimento das exigências daí decorrentes.

Finalmente, mas não menos relevante, este diploma regulamenta a base XXI da Lei de Bases da Saúde, a qual remete a actividade farmacêutica para legislação especial, submetendo-a à disciplina e fiscalização dos ministérios competentes de forma a garantir a defesa e a protecção da saúde, a satisfação das necessidades da população e a racionalização do consumo de medicamentos.

Assim:

Tendo sido ouvida a Ordem dos Farmacêuticos:

No desenvolvimento do regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 48/90, de 24 de Agosto, e nos termos da alínea c) do n.º 1 do artigo 201.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

## CAPÍTULO I

### Objecto, âmbito e definições

#### Artigo 1.º

##### Objecto

O presente diploma regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a comercialização e a participação de medicamentos de uso humano.

#### Artigo 2.º

##### Definições

Para efeitos deste diploma, entende-se por:

- a) Medicamento: toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do homem ou do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas;
- b) Especialidade farmacêutica: todo o medicamento preparado antecipadamente e introduzido no mercado com denominação e acondicionamento próprios;
- c) Preparado oficial: todo o medicamento preparado numa farmácia, segundo as indicações de uma farmacopeia, destinado a ser dispensado por essa farmácia a um doente determinado;
- d) Fórmula magistral: todo o medicamento preparado numa farmácia, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado;

- e) Substância activa: toda a matéria de origem humana, animal, vegetal ou química, à qual se atribui uma actividade apropriada para constituir um medicamento;
- f) Matéria-prima: toda a substância activa, ou não, que se emprega na produção de um medicamento, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo;
- g) Excipiente: toda a matéria-prima que incluída nas formas farmacêuticas se junta às substâncias activas ou suas associações para servir-lhes de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento e a sua biodisponibilidade;
- h) Forma farmacêutica: estado final que as substâncias activas apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado;
- i) Produtos essencialmente similares: todos os medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para os quais foi demonstrada bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade apropriados.

#### Artigo 3.º

##### Âmbito

1 — Estão sujeitos às disposições deste diploma os medicamentos destinados a ser introduzidos no mercado, incluindo os injectáveis de grande volume inscritos na Farmacopeia Portuguesa e no Formulário Nacional de Medicamentos.

2 — Estão excluídos da aplicação do capítulo II deste diploma:

- a) Os medicamentos destinados aos ensaios de verificação e de desenvolvimento;
- b) Os produtos intermédios destinados a transformação posterior;
- c) Os preparados oficiais e as fórmulas magistrais;
- d) Os medicamentos produzidos nos hospitais ou outras instituições públicas e destinados aos seus utentes.

## CAPÍTULO II

### Processos de autorização de introdução no mercado

#### SECÇÃO I

##### Processo nacional

#### Artigo 4.º

##### Autorização

1 — Os medicamentos para serem introduzidos no mercado carecem de autorização do Ministro da Saúde, ouvida a Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos, a seguir designada por DGAF, a quem compete proceder à instrução do processo.



2 — Para efeitos do número anterior, a DGAF deve ouvir a Comissão Técnica de Medicamentos, a seguir designada por CTM.

### Artigo 5.º

#### Instrução do processo

1 — Do pedido de autorização dirigido ao Ministro da Saúde devem constar os seguintes elementos:

- a) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede ou domicílio no estrangeiro;
- c) Nome proposto para o medicamento;
- d) Forma farmacêutica e composição no que respeita a substâncias activas, excipientes, incluindo dosagem, apresentação e via de administração;
- e) Indicação terapêutica;
- f) Número de volumes que constituem o processo.

2 — O pedido, a que se refere o número anterior, deve ser acompanhado do seguinte:

- a) Resumo das características do medicamento, nos termos do n.º 9 deste artigo;
- b) Descrição sumária do modo de preparação;
- c) Documentação científica constituída pelas descrições dos métodos de controlo usados e os resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos, microbiológicos, toxicológicos, farmacológicos e clínicos;
- d) Relatórios dos peritos;
- e) Projectos do rótulo, do recipiente, da embalagem exterior e do folheto informativo de acordo com o disposto nos artigos 66.º a 68.º deste diploma.

3 — O nome proposto para o medicamento pode ser constituído por um nome de fantasia ou marca, pela denominação comum internacional ou nome genérico seguidos da marca ou do nome do fabricante.

4 — Os nomes de fantasia ou marcas não podem confundir-se com as denominações comuns internacionais, nem estabelecer equívocos com as propriedades terapêuticas e a natureza do medicamento.

5 — Tratando-se de medicamentos importados de um Estado que não seja membro das Comunidades Europeias, o requerente deve apresentar documento oficial, acompanhado da tradução em língua portuguesa, em que se prove a existência de autorização de introdução no mercado e de fabrico.

6 — O processo do pedido de autorização deve ser organizado de acordo com as instruções a aprovar por despacho do Ministro da Saúde.

7 — O resumo das características do medicamento e os relatórios dos peritos constantes das instruções previstas no número anterior devem ser apresentados em língua portuguesa.

8 — Os ensaios a que se refere a alínea c) do n.º 2 devem ser efectuados segundo as normas técnicas a publicar por portaria do Ministro da Saúde.

9 — O resumo das características do medicamento referido na alínea a) do n.º 2 inclui as seguintes informações:

- a) Nome do medicamento;
- b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, em constituintes do excipiente cujo conhecimento é necessário para uma boa administração do medicamento, sendo utilizadas as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, sempre que estas denominações existam ou, na sua falta, as denominações comuns usuais ou as denominações químicas;
- c) Forma farmacêutica;
- d) Propriedades farmacológicas e, na medida em que estas informações sejam úteis para a utilização terapêutica, elementos de farmacocinética;
- e) Indicações terapêuticas;
- f) Contra-indicações;
- g) Efeitos indesejáveis, frequência e gravidade;
- h) Precauções especiais de utilização;
- i) Utilização em caso de gravidez e de lactação;
- j) Interações medicamentosas e outras;
- k) Posologia e modo de administração para os adultos e, sempre que tal for necessário, para as crianças;
- l) Dosagem excessiva, sintomas, medidas de urgência, antídotos;
- m) Precauções especiais;
- n) Efeitos sobre a capacidade de condução e a utilização de máquinas;
- o) Incompatibilidades maiores;
- p) Duração da estabilidade, se necessário após reconstituição do produto ou quando o recipiente é aberto pela primeira vez;
- q) Precauções particulares de conservação;
- r) Natureza e conteúdo do recipiente;
- s) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente;
- t) Precauções especiais para a eliminação dos produtos não utilizados ou dos resíduos derivados desses produtos, caso existam.

### Artigo 6.º

#### Controlo laboratorial

1 — A DGAF pode exigir que o responsável pela introdução no mercado submeta a controlo de um laboratório público ou privado, de reconhecida idoneidade, amostras dos produtos em diferentes fases do fabrico ou do produto acabado.

2 — A DGAF garantirá que estes exames serão realizados num prazo de 60 dias a contar da recepção das amostras.

### Artigo 7.º

#### Dispensa de ensaios

Sem prejuízo do direito relativo à protecção da propriedade industrial, o requerente fica dispensado de apresentar os ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos, se puder demonstrar uma das seguintes condições:

- a) O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado e que o titular da autorização

de introdução no mercado do medicamento original consentiu que se recorra, com vista à apreciação do pedido, à documentação farmacológica, toxicológica ou clínica constante do processo original;

- b) Os componentes do medicamento destinam-se a um uso terapêutico bem determinado, apresentam uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, os quais podem ser provados por documentação científica actualizada;
- c) O medicamento é essencialmente similar a outro autorizado num dos Estados membros das Comunidades Europeias, a seguir designados por Estados membros, há pelo menos seis anos, segundo as disposições comunitárias em vigor e já comercializado em Portugal, ou há pelo menos 10 anos, quando se trate de medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia.

#### Artigo 8.º

##### Autorizações excepcionais

1 — Por razões de saúde pública, a autorização de introdução no mercado prevista neste diploma poderá ser concedida mediante condições especiais, tendo em atenção a natureza do medicamento.

2 — As condições previstas no número anterior referem-se, nomeadamente, à duração da autorização, obrigatoriedade ou dispensa de novos ensaios, condições particulares de prescrição, eventual restrição a uso hospitalar e obrigatoriedade de diagnóstico prévio.

3 — A competência para autorizar excepcionalmente a introdução de medicamentos no mercado é do Ministro da Saúde.

#### Artigo 9.º

##### Prazos

1 — O prazo para autorizar a introdução no mercado de um medicamento é de 120 dias contados a partir da data de entrada do pedido.

2 — O prazo suspende-se sempre que, não estando o processo completo, o requerente seja notificado para o fazer.

3 — Em caso excepcionais, o prazo previsto no n.º 1 pode ser prorrogado por um período de 90 dias, devendo o requerente ser notificado antes do fim do primeiro prazo.

4 — Concedida a autorização, o requerente dispõe de 12 meses, prorrogáveis por mais 12 quando devidamente justificados, para introduzir o medicamento no mercado, findos os quais caduca a autorização.

5 — Dentro do prazo previsto no número anterior, o requerente deve fazer prova do pedido do registo da marca do medicamento no Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

#### Artigo 10.º

##### Notificação

A DGAF deve notificar o requerente de que foi autorizado a introduzir o medicamento no mercado, enviando-lhe cópia do resumo das características do medicamento, nos termos em que foi aprovado, e do folheto informativo.

#### Artigo 11.º

##### Fundamentos para indeferir

1 — O pedido de autorização de introdução no mercado deve ser indeferido quando se verifique, nomeadamente, que:

- a) O processo não está instruído de acordo com as disposições deste diploma ou contém informações erradas;
- b) O medicamento é nocivo em condições normais de emprego;
- c) O efeito terapêutico do medicamento está insuficientemente comprovado;
- d) O medicamento não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada.

2 — A DGAF deve notificar o requerente do indeferimento e seu fundamento, sendo susceptível de recurso contencioso no prazo de 60 dias a contar da notificação do requerente.

#### Artigo 12.º

##### Duração da autorização

A autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos, renováveis por iguais períodos.

#### Artigo 13.º

##### Renovação de autorização

1 — O pedido de renovação deve ser apresentado pelo responsável da comercialização do medicamento, pelo menos, 90 dias antes do termo da autorização, sem o que esta caducará.

2 — O pedido de renovação, quando for caso disso, deve ser acompanhado de documentação complementar actualizada, que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado.

#### Artigo 14.º

##### Alterações de medicamentos autorizados

1 — Carecem de autorização do Ministro da Saúde, a conceder no prazo de 60 dias, as seguintes alterações de medicamentos já autorizados:

- a) Nome do medicamento;
- b) Composição qualitativa e ou quantitativa das substâncias activas e dos excipientes;
- c) Resumo das características do medicamento;
- d) Forma farmacêutica;
- e) Prazo de validade;
- f) Material do recipiente;
- g) Folheto informativo;
- h) Apresentação.

2 — Para fundamentação do disposto no número anterior, o requerente deve apresentar elementos justificativos confirmados por técnicos especializados no âmbito das respectivas áreas.

3 — Devem ser comunicadas à DGAF as alterações a seguir indicadas:

- a) Origem do medicamento, no caso de se tratar de país comunitário;
- b) Origem da substância activa;

- c) Substituição do fabricante;
- d) Substituição do titular da autorização de introdução no mercado ou do importador;
- e) Modificações tecnológicas de adaptação ao progresso técnico e científico dos métodos de controlo;
- f) Processo de fabrico.

4 — A alteração da origem de medicamento importado de Estado que não seja membro das Comunidades Europeias fica ainda sujeita ao disposto no n.º 5 do artigo 5.º deste diploma.

#### Artigo 15.º

##### Suspensão e renovação

1 — O Ministro da Saúde pode renovar ou suspender por um prazo de 90 dias a autorização de introdução no mercado, de fabrico ou de importação de um medicamento, quando se verifique uma das seguintes condições:

- a) Verificando-se as circunstâncias previstas nas alíneas b), c) e d) do n.º 1 do artigo 11.º deste diploma;
- b) Quando se verifique que não foram efectuados os controlos sobre o produto acabado ou sobre os componentes e produtos intermédios de fabrico;
- c) Quando se verifiquem as alterações previstas no n.º 1 do artigo 14.º deste diploma sem que tenha havido autorização;
- d) Quando se verifique o incumprimento das boas práticas de fabrico.

2 — No caso de suspensão prevista no número anterior, deve o requerente dela ser notificado, bem como dos respectivos fundamentos, para efeito de suprir as deficiências que lhe deram origem.

3 — No caso de incumprimento do disposto no número anterior há lugar à revogação da respectiva autorização de introdução no mercado.

4 — A DGAF deve notificar o requerente da revogação e seus fundamentos, sendo a decisão susceptível de recurso contencioso no prazo de 60 dias a contar da notificação do requerente.

5 — A revogação e suspensão implicam sempre a retirada do medicamento do mercado, no prazo a fixar pelo Ministro da Saúde.

6 — A retirada do mercado, a que se refere o número anterior, é da responsabilidade do titular da autorização de introdução no mercado e pode incidir apenas sobre os lotes que forem objecto de contestação.

7 — A DGAF deve comunicar ao Comité das Especialidades Farmacêuticas, órgão comunitário com sede em Bruxelas, a seguir designado por Comité, a decisão e sua fundamentação de revogar ou de suspender medicamentos.

8 — A DGAF deve informar a Organização Mundial de Saúde sempre que as decisões de suspender ou revogar sejam susceptíveis de ter efeitos sobre a protecção da saúde pública em países terceiros.

#### Artigo 16.º

##### Publicação

Os despachos de autorização de introdução no mercado de um medicamento, bem como a sua revogação são publicados no *Diário da República*, 2.ª série.

#### Artigo 17.º

##### Sigilo

São confidenciais os elementos apresentados à DGAF para a instrução dos processos a que se refere o presente diploma, ficando os funcionários que deles tenham conhecimento sujeitos ao dever de sigilo.

#### Artigo 18.º

##### Comissão Técnica

1 — A CTM é nomeada por despacho do Ministro da Saúde.

2 — A CTM deve ser constituída por indivíduos de reconhecida idoneidade com licenciaturas, nomeadamente, em Medicina, Farmácia ou Ciências Farmacêuticas, ou outras.

3 — A composição, competências e funcionamento da CTM são fixados por portaria do Ministro da Saúde.

#### SUBSECÇÃO I

##### Medicamentos genéricos

#### Artigo 19.º

##### Definição

Para efeitos do disposto no presente diploma, são considerados medicamentos genéricos aqueles que reúnem cumulativamente as seguintes condições:

- a) Serem essencialmente similares de um medicamento já introduzido no mercado e as respectivas substâncias activas fabricadas por processos caídos no domínio público ou protegido por patente de que o requerente ou fabricante seja titular ou explore com autorização do respectivo detentor;
- b) Não se invocarem a seu favor indicações terapêuticas diferentes relativamente ao medicamento essencialmente similar já autorizado.

#### Artigo 20.º

##### Autorização

A autorização de introdução no mercado de medicamentos genéricos está sujeita ao disposto na secção I deste capítulo, com as alterações decorrentes das seguintes especificações:

- a) São identificados pela dominação comum internacional das substâncias activas ou, na sua falta, pelo nome genérico, seguidos da dosagem e forma farmacêutica;
- b) Está dispensada a apresentação dos relatórios dos peritos sobre os ensaios farmacológicos, toxicológicos e clínicos;
- c) É obrigatória a demonstração da bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade ou quando estes não forem adequados, a demonstração ou equivalência terapêutica por meio de estudos de farmacologia clínica apropriados;
- d) Não é obrigatória a demonstração de bioequivalência nas seguintes situações:

Se o medicamento se destinar unicamente a ser administrado por via intravenosa ou se

se tratar de um gás destinado a ser inalado:

Se o medicamento for de uso terapêutico tópico ou preparação oral não destinada a ser absorvida, não se excluindo, contudo, a necessidade do estudo prévio da sua passagem à corrente sanguínea.

#### Artigo 21.º

##### Prescrição médica

A prescrição médica deve identificar o medicamento genérico pela denominação comum internacional ou pelo nome genérico, seguidos da dosagem e forma farmacêutica.

#### Artigo 22.º

##### Dispensa de medicamentos

O director técnico de farmácia ou o farmacêutico-adjunto, sob sua autorização e responsabilidade, devem rubricar a receita no acto de dispensa dos medicamentos genéricos.

#### Artigo 23.º

##### Regime de preços de venda ao público

1 — O regime de preços dos medicamentos genéricos é aprovado por portaria conjunta dos Ministérios das Finanças, da Saúde e do Comércio e Turismo, com observância do disposto no número seguinte.

2 — O preço de venda ao público, a seguir designado por PVP, dos medicamentos genéricos é, pelo menos, 20% mais baixo do que o PVP do medicamento essencialmente similar de marca mais barato com igual apresentação que represente pelo menos 10% da quota do mercado.

### SUBSECÇÃO II

#### Medicamentos imunológicos

#### Artigo 24.º

##### Definição

Para efeitos deste diploma, entende-se por produto alergénio qualquer produto destinado a identificar ou induzir uma alteração adquirida específica na resposta imunológica a um agente alergénio.

#### Artigo 25.º

##### Autorização

1 — A autorização de introdução no mercado de medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas, soros e alergénios está sujeita às disposições da secção I deste capítulo e às adaptações decorrentes das especificações contidas nos artigos 26.º a 28.º

2 — Exceptua-se do disposto no número anterior a preparação de vacinas e alergénios, destinados a um doente específico efectuados por estabelecimentos ou serviços autorizados.

3 — As vacinas, toxinas e soros abrangem nomeadamente os agentes utilizados na preparação de imunidade activa, passiva e diagnóstico do estado de imunidade.

#### Artigo 26.º

##### Nome do medicamento

O nome dos medicamentos imunológicos deve ser sempre acompanhado da designação comum ou científica dos componentes activos.

#### Artigo 27.º

##### Resumo das características do medicamento

O resumo das características do medicamento deve incluir, além das indicações contidas no n.º 9 do artigo 5.º deste diploma, as seguintes:

- Precauções especiais que devem ser tomadas pelas pessoas que o manuseiam ou administram;
- Precauções especiais que devem ser tomadas pelos doentes.

#### Artigo 28.º

##### Controlo laboratorial

O regime previsto no artigo 6.º deste diploma, sem- pre que motivos de saúde pública o justifiquem, é aplicado aos seguintes medicamentos:

- Vacinas vivas;
- Medicamentos imunológicos utilizados na imunização primária de crianças ou grupos em risco;
- Medicamentos imunológicos utilizados no domínio da saúde pública;
- Medicamentos imunológicos novos, fabricados com a ajuda de técnicas novas ou que apresentem um carácter inovador para determinado fabricante, durante um período transitório.

### SUBSECÇÃO III

#### Medicamentos radioactivos

#### Artigo 29.º

##### Definições

Para efeitos da presente subsecção, entende-se por:

- Medicamento radioactivo ou radiofármaco: qualquer medicamento que, quando pronto para ser utilizado, contenha um ou vários radionúclidos ou isótopos radioactivos destinados a utilização terapêutica;
- Gerador: qualquer sistema que contenha um radionúclido genitor determinado a partir do qual se produz um radionúclido de filiação, obtido por eluição ou por outro método e utilização num radiofármaco;
- Conjunto inactivo ou *kit*: qualquer preparado destinado a ser reconstituído ou combinado com radionúclidos no produto radiofarmacêutico final, normalmente antes da sua administração;
- Precursor: qualquer outro radionúclido usado para a marcação radioactiva de uma outra substância antes da sua administração.

## Artigo 30.º

## Autorização de introdução no mercado

1 — A autorização de introdução no mercado de medicamentos radioactivos destinados ao homem está sujeita às disposições da secção 1 deste capítulo com as adaptações decorrentes das especificações contidas nos artigos 31.º a 35.º

2 — Exceptuam-se do disposto no número anterior os radionúclidos utilizados sob forma de fonte selada e os medicamentos radioactivos preparados para um doente específico e efectuados por estabelecimentos ou serviços autorizados.

## Artigo 31.º

## Requisitos

Para além dos requisitos constantes do artigo 5.º deste diploma, o pedido de autorização de introdução no mercado de um gerador deve conter as seguintes informações:

- a) Uma descrição geral do sistema conjuntamente com uma descrição pormenorizada dos seus componentes susceptíveis de afectar a composição ou a qualidade de um preparado do núclido de filiação;
- b) As características qualitativas e quantitativas do produto eluído ou sublimado.

## Artigo 32.º

## Autorização de fabrico

1 — A autorização prévia de fabrico é exigida para os geradores, conjuntos inactivos, precursores e todos os outros radiofármacos preparados industrialmente, nos termos do artigo 54.º deste diploma.

2 — Exceptuam-se do disposto no número anterior os radiofármacos preparados no momento da utilização e em conformidade com as instruções do fabricante, por pessoa ou instituição autorizada e exclusivamente a partir de geradores, conjuntos inactivos ou precursores autorizados.

## Artigo 33.º

## Rotulagem

1 — O rótulo da blindagem de protecção deve incluir, além das indicações previstas no artigo 67.º deste diploma, todas as explicações relativas aos códigos utilizados no recipiente e, se for caso disso, indicar para uma hora e data determinadas, a quantidade de radioactividade por dose ou por recipiente, o número de cápsulas ou, para os líquidos, o número de mililitros contidos no recipiente.

2 — O rótulo do recipiente deve conter as seguintes indicações:

- a) O código do medicamento, incluindo a denominação ou o símbolo químico do radionúclido;
- b) O número do lote e data de validade;
- c) O símbolo internacional da radioactividade;
- d) O nome do fabricante;
- e) A quantidade de radioactividade num dia e hora determinados, indicando, se for caso

disso, o número de cápsulas ou, tratando-se de líquidos, a quantidade em mililitros contidos no recipiente.

3 — A embalagem exterior e o recipiente de medicamentos que contenham radionúclidos devem ser rotulados em conformidade com as regulamentações da Agência Internacional da Energia Atómica relativas à segurança do transporte de materiais radioactivos.

## Artigo 34.º

## Resumo das características do medicamento

O resumo das características do medicamento deve incluir, além das indicações contidas no n.º 9 do artigo 5.º deste diploma, as seguintes:

- a) Pormenores completos sobre a dosimetria interna das radiações;
- b) Instruções complementares pormenorizadas para a preparação extemporânea e o controlo de qualidade da preparação e, se for caso disso, para o período máximo de armazenamento durante o qual qualquer preparação intermédia, tal como uma substância eluída ou sublimada ou o radiofármaco já pronto para ser utilizado, corresponde às especificações previstas;
- c) Quaisquer precauções a tomar pelo utilizador e pelo paciente durante a preparação e a administração do produto;
- d) Precauções especiais para eliminar a embalagem e o seu conteúdo não utilizado, se for caso disso.

## Artigo 35.º

## Protecção contra radiações

1 — As disposições desta secção não prejudicam a aplicação da legislação em vigor sobre a protecção contra radiações ionizantes.

2 — As precauções a tomar pelo utilizador e pelo paciente durante a preparação e administração do medicamento, bem como as precauções especiais para eliminar a embalagem e o seu conteúdo não utilizado devem constar do folheto informativo, sem prejuízo do disposto no artigo 68.º deste diploma.

## SUBSECÇÃO IV

## Medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos

## Artigo 36.º

## Âmbito

1 — As disposições do presente diploma aplicam-se aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, nomeadamente a albumina, factores de coagulação e imunoglobulinas de origem humana.

2 — Exceptuam-se do número anterior o sangue total, o plasma e as células sanguíneas de origem humana.

3 — O disposto na presente secção não prejudica a aplicação do previsto no Acordo Europeu sobre Intercâmbio das Substâncias Terapêuticas de Origem Humana.

## Artigo 37.º

## Autorização

A autorização de introdução no mercado de medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos, preparados industrialmente por estabelecimentos públicos ou privados, está sujeita às disposições da secção I deste capítulo com as adaptações decorrentes das especificações constantes dos artigos 38.º a 40.º

## Artigo 38.º

## Nome do medicamento

O nome dos medicamentos derivados do sangue ou do plasma humanos deve ser sempre acompanhado da designação comum ou científica das substâncias activas.

## Artigo 39.º

## Medidas de segurança

1 — A fim de evitar a transmissão de doenças infecciosas, devem ser adoptadas as medidas constantes das Farmacopeias Portuguesa e Europeia relativas ao sangue e ao plasma humanos e as medidas recomendadas pelo Conselho da Europa e pela Organização Mundial de Saúde, nomeadamente em matéria de selecção e controlo dos dadores de sangue e de plasma.

2 — Os importadores de sangue e plasma humanos de países não comunitários devem certificar-se das medidas de segurança referidas no número anterior.

## Artigo 40.º

## Controlo

A fim de evitar contaminação viral específica, o fabricante deve comunicar à DGAF o método utilizado para reduzir ou eliminar os agentes patonégicos susceptíveis de serem transmitidos pelos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos.

## SECÇÃO II

## Processo multi-Estados

## Artigo 41.º

## Instrução do processo

1 — Os pedidos de autorização apresentados por quem comprove ser titular de autorização de introdução no mercado num Estado membro para o mesmo medicamento, obtida ao abrigo de legislação comunitária, regem-se pelo disposto na secção I deste capítulo, com as especificações constantes deste artigo e as dos artigos 42.º a 45.º

2 — O pedido deve ser instruído com:

- a) Cópia completa do processo original de autorização de introdução no mercado do medicamento em causa, acompanhada da declaração do requerente atestando a identidade daquele com o original;
- b) Alterações eventuais que o requerente pretenda apresentar;
- c) Prova de que idêntica autorização foi obtida em pelo menos outro Estado membro.

3 — O requerente deve:

- a) Informar o Comité da introdução do pedido e das datas em que iguais pedidos foram apresentados noutros Estados membros;
- b) Informar do pedido os demais Estados membros em que autorização semelhante foi requerida;
- c) Entregar ao Comité cópia da autorização original.

4 — O requerente deve igualmente informar do pedido o Estado membro que lhe concedeu a autorização original e entregar-lhe cópia dos eventuais complementos ao processo original.

## Artigo 42.º

## Emissão de parecer

O pedido de introdução no mercado de medicamentos pelo processo multi-Estados deve ser objecto de parecer da DGAF, a qual pode ouvir a CTM.

## Artigo 43.º

## Autorização

No caso do parecer a que se refere o artigo anterior ser positivo, o Ministro da Saúde autoriza a introdução no mercado do medicamento no prazo de 120 dias, a contar da data em que o último Estado membro, a que refere a alínea a) do n.º 3 do artigo 41.º deste diploma, recebeu o processo.

## Artigo 44.º

## Parecer negativo

1 — No caso do Ministro da Saúde concordar com o parecer negativo fundamentado emitido pela DGAF, este deve ser enviado ao Comité e notificado o requerente no prazo de 120 dias.

2 — O Comité dispõe de 60 dias, a contar da notificação, para emitir um parecer fundamentado, podendo o requerente, nesse período, solicitar a prestação de esclarecimentos orais ou escritos.

3 — O Comité pode prolongar o prazo previsto no número anterior de modo a dar tempo ao requerente para expor as suas razões.

4 — O Ministro da Saúde deve emitir despacho sobre o parecer do Comité no prazo de 60 dias a contar da data da sua recepção, notificando-o ao requerente e ao Comité.

## Artigo 45.º

## Molécula nova

1 — Sempre que um medicamento contenha uma molécula nova que tenha sido objecto pela primeira vez de um pedido de autorização de introdução no mercado português, a DGAF deve elaborar um relatório confidencial dos resultados dos ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos.

2 — O relatório a que se refere o número anterior deve ser enviado ao Comité e aos Estados membros que tenham recebido iguais pedidos, acompanhado do resumo do processo.

## SECÇÃO III

## Processo de alta tecnologia

## Artigo 46.º

## Definição

São considerados medicamentos de alta tecnologia os constantes do anexo a este diploma e que dele faz parte integrante.

## Artigo 47.º

## Reconhecimento de alta tecnologia-

1 — O Ministro da Saúde reconhece se os medicamentos constantes dos n.ºs 2 a 2.5 do anexo deste diploma possuem carácter significativamente inovador para serem reconhecidos como de alta tecnologia, ouvida a DGAF.

2 — Para efeitos do número anterior, a DGAF pode ouvir a CTM.

3 — Os relatórios dos peritos que acompanham o pedido de autorização de introdução no mercado devem incluir uma exposição fundamentada sobre o carácter significativamente inovador reivindicado para o medicamento em causa.

4 — Em caso de dúvida, a DGAF pode pedir parecer ao Comité por iniciativa própria ou a pedido do requerente sobre o carácter significativamente inovador do medicamento.

## Artigo 48.º

## Autorização

A autorização de introdução no mercado dos medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia está sujeito ao disposto na secção I deste capítulo e, quando for caso disso, na secção II com as alterações resultantes das especificações constantes dos artigos 49.º a 53.º

## Artigo 49.º

## Consulta ao Comité

1 — A DGAF, sempre que receba um pedido de autorização de introdução no mercado de medicamentos constantes dos n.ºs 1 a 1.3 do anexo deste diploma, deve solicitar parecer ao Comité, no prazo de 30 dias a contar da data de entrada do pedido, notificando simultaneamente o requerente para, querendo, prestar esclarecimentos escritos ou orais àquele Comité.

2 — O requerente deve enviar o pedido instruído, nos termos do artigo anterior, ao Comité e Estados membros onde pretende obter autorização de introdução no mercado do medicamento.

3 — O requerente deve enviar ao Comité o resumo das características do medicamento e os relatórios dos peritos.

4 — O requerente pode solicitar à DGAF, no prazo previsto no n.º 1, que consulte o Comité sempre que se trate de medicamentos constantes dos n.ºs 2 a 2.5 do anexo deste diploma.

5 — A DGAF deve solicitar parecer ao Comité, no prazo previsto no n.º 1, sempre que o responsável pela introdução no mercado do medicamento original ou outro com o seu consentimento apresentar, nos primei-

ros cinco anos a contar da data do primeiro pedido, um ou mais pedidos com a mesma substância activa, obtida pelo mesmo processo de síntese em outro Estado membro.

## Artigo 50.º

## Dispensa de consulta

1 — A consulta a que se refere o n.º 1 do artigo anterior pode ser dispensada se o requerente declarar que o pedido é apresentado unicamente em Portugal e que não requereu, nos últimos cinco anos, nem pretende requerer, nos próximos cinco, autorização de introdução no mercado noutro Estado membro de medicamento com a mesma substância activa.

2 — No caso previsto no número anterior, a DGAF deve informar o Comité e transmitir-lhe o resumo das características do medicamento.

## Artigo 51.º

## Consulta facultativa

A DGAF pode consultar o Comité sobre questões de natureza técnica relativas aos medicamentos imunológicos, derivados do sangue e do plasma humanos e radioactivos.

## Artigo 52.º

## Prazos

1 — Os prazos a respeitar neste processo são os constantes do artigo 9.º deste diploma, se não houver consulta ao Comité.

2 — Além do prazo previsto no número anterior, sempre que houver consulta ao Comité, a DGAF deve decidir no prazo de 30 dias a contar da data de recepção do parecer, informando o Comité da sua decisão.

## Artigo 53.º

## Suspensão e revogação

1 — O Ministro da Saúde sempre que decida suspender ou revogar uma autorização de introdução no mercado de um medicamento de alta tecnologia deve previamente consultar o Comité.

2 — Em caso de urgência, fundamentada em razões de saúde pública, o Ministro da Saúde pode suspender a autorização de introdução no mercado sem aguardar o parecer do Comité, desde que este seja informado imediatamente do facto, indicando os motivos da suspensão e da justificação da urgência.

## CAPÍTULO III

## Fabrico, comercialização e direcção técnica

## SECÇÃO I

## Fabrico

## Artigo 54.º

## Autorização prévia

O fabrico de medicamentos está sujeito a autorização prévia do director-geral de Assuntos Farmacêuti-

cos, a qual é exigida quer para o fabrico total ou parcial, quer para as operações de divisão, embalagem ou apresentação de medicamentos.

2 — Exceptuam-se do disposto no número anterior as operações nele referidas, bem como as preparações, quando forem efectuadas em farmácias e destinadas a um doente determinado.

3 — A recusa de autorização prevista no n.º 1 é susceptível de recurso contencioso no prazo de 60 dias a contar da data de notificação do requerente.

4 — A autorização prevista no n.º 1 pode ser certificada pela DGAF, tendo em conta as disposições administrativas em vigor na Organização Mundial de Saúde.

5 — Quando o requerente não for titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento, deve fornecer à DGAF para a emissão do certificado a que se refere o número anterior uma declaração em que justifique os motivos pelos quais não dispõe dessa autorização.

#### Artigo 55.º

##### Requisitos

1 — A autorização a que se refere o artigo anterior é feita em requerimento do qual conste a especificação do medicamento, forma farmacêutica a fabricar, o local de fabrico e a existência de capacidade de controlo de qualidade.

2 — O requerente deve dispor, quer para o fabrico, quer para a importação, de direcção técnica, instalações e equipamento adequados com características estabelecidas em legislação própria.

3 — Os requisitos previstos nos números anteriores devem ser objecto de confirmação por inspecção a realizar pela DGAF.

#### Artigo 56.º

##### Obrigações do titular da autorização

O titular da autorização do fabrico fica obrigado a:

- a) Cumprir as normas das boas práticas do fabrico de medicamentos constantes de portaria do Ministro da Saúde;
- b) Facilitar o acesso aos agentes de inspecção.

#### Artigo 57.º

##### Prazos

1 — O prazo para a concessão da autorização do fabrico de medicamentos é de 90 dias a contar da data da entrada do pedido.

2 — O prazo para decidir dos pedidos de alteração da autorização de fabrico anteriormente concedida é de 30 dias, findos os quais se presume autorizado.

3 — Sempre que sejam solicitadas informações complementares, o prazo suspende-se até ao seu cumprimento.

#### Artigo 58.º

##### Fabrico por terceiros

Os laboratórios de produtos farmacêuticos podem encomendar a terceiros a realização da totalidade ou de certas fases do fabrico ou do controlo previstos neste diploma, se para isso estiverem autorizados.

## SECÇÃO II

### Comercialização

#### Artigo 59.º

##### Autorização prévia

1 — A importação de medicamentos de países não comunitários está sujeita a autorização prévia do director-geral de Assuntos Farmacêuticos, mediante requerimento do qual conste a sua qualidade de importador.

2 — Tratando-se de medicamentos importados de país comunitário, o requerente fica dispensado da realização das análises de todos os lotes, devendo estes ser acompanhados de boletim analítico assinado pelo técnico responsável.

3 — A DGAF dispõe do prazo de 30 dias para decidir do pedido, findo o qual se presume autorizado.

4 — A recusa de autorização prevista no n.º 1 é susceptível de recurso contencioso, no prazo de 60 dias a contar da notificação do requerente.

#### Artigo 60.º

##### Importação especial

O director-geral de Assuntos Farmacêuticos pode autorizar a importação de medicamentos não comercializados com dispensa do disposto no artigo 4.º nas seguintes condições:

- a) Quando, mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis ao tratamento ou ao diagnóstico de determinadas patologias;
- b) Quando se destinam exclusivamente a investigação e ensaios clínicos.

#### Artigo 61.º

##### Regime de preços

1 — O regime de preços dos medicamentos, com excepção das especialidades farmacêuticas de venda livre, é fixado por portaria conjunta dos Ministros das Finanças, da Saúde e do Comércio e Turismo.

2 — O regime de preços das especialidades farmacêuticas de venda livre é fixado por portaria conjunta dos Ministros da Saúde e do Comércio e Turismo.

3 — Os preços das fórmulas magistrais e preparados officinais são fixados por despacho do Ministro da Saúde, ouvidas a DGAF, associações representantes de farmácias e a Direcção-Geral de Concorrência e Preços, as quais actualizarão a respectiva lista.

#### Artigo 62.º

##### Aquisição directa de medicamentos

1 — Os fabricantes, importadores e grossistas só podem vender medicamentos directamente às farmácias, salvo o disposto nas alíneas seguintes:

- a) Os fabricantes, importadores e grossistas podem transaccionar medicamentos livremente entre si;
- b) Os estabelecimentos e serviços de saúde, públicos ou privados, e as instituições de solidariedade social sem fins lucrativos, que disponham



de serviço médico e farmacêutico, podem adquirir medicamentos directamente aos fabricantes, importadores ou grossistas, desde que se destinem ao seu próprio consumo.

2 — O disposto no número anterior fica sujeito à autorização do director-geral de Assuntos Farmacêuticos, ouvido o director-geral de Concorrência e Preços, os quais em conjunto promoverão anualmente a publicação no *Diário da República* da lista das entidades autorizadas.

### Artigo 63.º

#### Exportação de medicamentos

1 — Os medicamentos a exportar não estão sujeitos às disposições estabelecidas neste diploma quanto a embalagem, rotulagem e apresentação.

2 — É proibida a exportação de medicamentos que tenham sido retirados do mercado por se considerarem perigosos para a saúde pública.

3 — A DGAF deve fornecer, para efeito de exportação, o resumo das características do respectivo medicamento nos termos em que foi aprovado.

### SECÇÃO III

#### Direcção técnica

### Artigo 64.º

#### Direcção técnica

1 — O titular de autorização de fabrico e de importação deve dispor de forma permanente e contínua de uma direcção técnica.

2 — Para desempenhar as funções de director técnico de laboratório de produtos farmacêuticos é necessário possuir licenciatura em Farmácia ou em Ciências Farmacêuticas e ser detentor do título de especialista em indústria farmacêutica conferido pela Ordem dos Farmacêuticos ou por esta reconhecido.

3 — No caso de o titular da autorização preencher pessoalmente os requisitos pode acumular as funções de director técnico.

4 — A responsabilidade do director técnico não exclui em nenhum caso a responsabilidade do fabricante.

### Artigo 65.º

#### Competências do director técnico

O director técnico é responsável por todos os actos farmacêuticos praticados no âmbito do fabrico, competindo-lhe, nomeadamente:

- a) Garantir que cada lote de medicamentos tenha sido fabricado e controlado de acordo com as normas das boas práticas de fabrico, seguindo os métodos e técnicas constantes dos respectivos processos de autorização;
- b) Responsabilizar-se pela realização dos ensaios de todos os lotes dos medicamentos exportados e importados de países não comunitários;
- c) Proceder ao registo de cada lote de fabrico e à elaboração dos relatórios de controlo de qualidade, colocando-o à disposição dos agentes de inspecção durante pelo menos um ano após a caducidade do lote;

- d) Diligenciar para que as substâncias activas e outras matérias-primas sujeitas a operações de divisão sejam analisadas de modo a garantir a sua qualidade e pureza;
- e) Zelar pelo armazenamento, acondicionamento dos medicamentos e matérias-primas activas ou não.
- f) Garantir o cumprimento das disposições legais específicas que regulam os estupefacientes e substâncias psicotrópicas.

## CAPÍTULO IV

### Rotulagem e folheto informativo

#### SECÇÃO I

#### Rotulagem

### Artigo 66.º

#### Informação escrita

1 — O fabricante e o importador são responsáveis pela inclusão, no rótulo a que se refere a alínea e) do n.º 2 do artigo 5.º deste diploma, de informação escrita em língua portuguesa sobre as características e precauções a observar no seu uso, sem prejuízo de essa informação poder ser fornecida simultaneamente noutras línguas.

2 — A informação referida no número anterior deve constar na embalagem exterior, no recipiente e no folheto informativo a que se refere o artigo 68.º deste diploma, com o desenvolvimento e as especificações constantes do processo de autorização.

### Artigo 67.º

#### Conteúdo dos rótulos

1 — A embalagem exterior ou, na sua falta, o recipiente deve conter as seguintes indicações em caracteres legíveis e indeléveis:

- a) Nome autorizado;
- b) Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas por unidade de toma, volume ou peso determinados segundo a forma de administração, devendo utilizar-se as denominações comuns internacionais sempre que existam;
- c) Forma farmacêutica e respectivo conteúdo em peso, volume ou número de unidades;
- d) Modo e via de administração;
- e) Prazo de validade, incluindo mês e ano;
- f) Lista dos excipientes cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento;
- g) Número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento;
- h) Código do medicamento em representação digital e de barras;
- i) Código de geração de preços em representação digital, excepto nas embalagens de medicamentos de venda livre;
- j) Número de lote de fabrico;
- k) Preço de venda ao público;
- m) A expressão «manter fora do alcance das crianças»;

- n) Nome ou designação social e domicílio ou de sede do responsável pela autorização de introdução no mercado, fabricante ou importador;
- o) As expressões, impressas em local bem visível, «só pode vender-se mediante receita», «só pode aplicar-se sob vigilância clínica» ou «especialidades farmacêuticas de venda livre», conforme os casos;
- p) Prazo de utilização após reconstituição do medicamento ou abertura pela primeira vez do recipiente, se for caso disso;
- q) Precauções particulares de conservação, quando for caso disso;
- r) Precauções especiais para a destruição dos produtos não utilizados ou dos resíduos derivados dos medicamentos, quando for caso disso;
- s) As expressões «amostra gratuita» e «proibida a venda ao público», ou outras semelhantes, quando for caso disso;
- t) A expressão «uso externo», impresso em fundo vermelho, quando for caso disso.

2 — No caso de ampolas, as indicações previstas no número anterior devem constar da embalagem exterior, sendo suficientes as seguintes indicações no recipiente:

- a) Nome do medicamento;
- b) Quantidade das substâncias activas por forma farmacêutica;
- c) Modo e via de administração;
- d) Prazo de validade;
- e) Número de lote de fabrico.

3 — Os pequenos recipientes contendo uma dose unitária e nos quais não seja possível mencionar todas as referências previstas no número anterior devem conter o nome do medicamento, a quantidade das substâncias activas e o prazo de validade, figurando na embalagem exterior as indicações referidas no n.º 1 deste artigo.

4 — Na falta da embalagem exterior, as indicações referidas no n.º 1 deste artigo devem constar do recipiente.

5 — As embalagens dos medicamentos comparticipáveis estão sujeitas ao regime dos limites máximos aplicável ao respectivo conteúdo.

6 — As embalagens dos medicamentos comparticipáveis são identificadas por uma etiqueta que contém um código de produto e um código de geração de preços, em representação digital e de barras.

7 — Na embalagem deve constar, junto à etiqueta referida no número anterior, os valores em escudos a suportar pelo Estado e pelo utente.

8 — No caso de existir mais que uma dosagem do mesmo medicamento na mesma forma farmacêutica, a embalagem exterior terá obrigatoriamente que referenciar as diferentes dosagens de forma diversa, utilizando cor diferente ou caracteres diferentes de modo a evitar lapsos por similaridade.

## SECÇÃO II

### Folheto informativo

#### Artigo 68.º

##### Folheto informativo

1 — A inclusão do folheto informativo a que se refere a alínea e) do n.º 2 do artigo 5.º deste diploma

é obrigatória na embalagem que contém o medicamento, excepto se a informação por ele veiculada constar da embalagem exterior ou do recipiente.

2 — O folheto informativo destina-se a informar o doente e deve dizer respeito somente a um medicamento, não podendo fazer referência a outros.

3 — O folheto informativo deve conter, além das indicações referidas nas alíneas a), b), c), d), f), n), q) e r) do n.º 1 do artigo anterior, as seguintes:

- a) Indicações terapêuticas;
- b) Contra-indicações, efeitos secundários mais frequentes ou sérios e acções a empreender quando ocorreram;
- c) Interações medicamentosas e outras;
- d) Precauções especiais de utilização;
- e) Categoria fármaco-terapêutica;
- f) Efeitos em grávidas, lactentes, crianças, idosos e doentes com patologias especiais;
- g) Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas;
- h) Posologia usual, com referência à dose máxima;
- i) Indicação do momento mais favorável à sua administração;
- j) Duração do tratamento médio;
- k) Instruções sobre a atitude a tomar quando for omitida a administração de uma ou mais doses;
- m) Indicação de como suspender o tratamento se a sua suspensão causar efeitos de privação;
- n) Medidas a adoptar em caso de sobredosagem e ou intoxicação, nomeadamente sintomas, medidas de urgência e antídotos;
- o) Aconselhamento ao utente para comunicar ao médico ou ao farmacêutico os efeitos indesejáveis detectados que não constem do folheto;
- p) Aconselhamento ao utente para verificar o prazo de validade inscrito na embalagem ou no recipiente;
- q) Precauções particulares de conservação do medicamento e indicação de sinais visíveis de deterioração do mesmo se existirem;
- r) Data da elaboração ou da última revisão do folheto.

4 — O director-geral de Assuntos Farmacêuticos ouvida a CTM pode decidir da omissão do folheto informativo de algumas indicações terapêuticas cuja difusão seja susceptível de trazer inconvenientes graves ao doente.

## CAPÍTULO V

### Publicidade

#### Artigo 69.º

##### Definição

Considera-se publicidade de medicamentos para efeitos do presente diploma qualquer forma de comunicação alusiva aos mesmos, com o objectivo de promover a sua aquisição ou consumo.

#### Artigo 70.º

##### Princípios gerais

1 — É proibida a publicidade dos medicamentos cuja autorização de introdução no mercado não tenha sido concedida.

2 — A publicidade não pode divergir das informações constantes do resumo das características do medicamento tal como foi autorizado.

3 — A publicidade deve encorajar o uso racional dos medicamentos fazendo-o de forma objectiva e sem exagerar as suas propriedades.

4 — A publicidade deve ser concedida de maneira que a mensagem publicitária apareça claramente expressa, indicando tratar-se de um medicamento.

5 — Os medicamentos vendidos obrigatoriamente mediante receita médica só podem ser anunciados em publicações técnicas ou suportes de informação áudio-visual destinados exclusivamente a médicos e outros profissionais de saúde.

## Artigo 71.º

### Publicidade junto do público

1 — A publicidade junto do público deve conter as seguintes indicações mínimas:

- a) Nome do medicamento;
- b) Indicações terapêuticas e precauções especiais;
- c) Informações indispensáveis ao uso adequado do medicamento;
- d) Aconselhamento ao utente para ler cuidadosamente o folheto informativo e, em caso de dúvida, consultar o médico quando persistam os sintomas.

2 — Quando a publicidade se destine exclusivamente a uma chamada de atenção para o nome de um medicamento em alusão a mensagens publicitárias difundidas nos 30 dias antecedentes em conformidade com o disposto no número anterior, são dispensadas as indicações neste previstas.

## Artigo 72.º

### Elementos proibidos na publicidade junto do público

1 — A publicidade de medicamentos junto do público não pode conter qualquer elemento que:

- a) Leve a concluir que a consulta médica ou intervenção cirúrgica é supérflua, em particular sugerindo um diagnóstico ou preconizando o tratamento por correspondência;
- b) Sugira que o efeito do medicamento é garantido;
- c) Sugira que a saúde do doente pode ser afectada no caso de não usar o medicamento;
- d) Se dirija exclusiva ou principalmente aos menores;
- e) Se refira a uma recomendação emanada por cientistas ou profissionais de saúde;
- f) Se confunda o medicamento com um produto alimentar ou com cosméticos;
- g) Sugira que a segurança ou eficácia do medicamento é devida ao facto de ser considerado um produto natural.

2 — Na publicidade a que se refere o número anterior, são proibidas as indicações terapêuticas que possam levar à automedicação, nomeadamente, nas seguintes doenças:

- a) Tuberculose;
- b) Doenças transmitidas sexualmente;

c) Outras doenças infecciosas graves;

d) Cancro;

e) Insónias crónicas;

f) Diabetes e outras doenças do metabolismo.

3 — É proibida qualquer forma de publicidade comparativa.

4 — É proibida a publicidade junto do público de medicamentos que contenham estupefacientes ou substâncias psicotrópicas.

5 — É proibida a distribuição gratuita de medicamentos ao público com fins promocionais.

## Artigo 73.º

### Publicidade junto de profissionais de saúde

1 — A publicidade junto de técnicos qualificados para prescrever ou fornecer medicamentos deve incluir:

- a) Resumo das características do medicamento;
- b) Indicação de prescrição médica obrigatória, se for caso disso;
- c) Preço das várias apresentações;
- d) Regime de comparticipação.

2 — Quando se trate de medicamento comparticipável, além das informações constantes do número anterior, deverão ser discriminados os valores suportados pelo Estado e pelo utente, expressos em escudos.

3 — Quando a publicidade se destine exclusivamente a uma chamada de atenção para o nome do medicamento, são dispensadas as indicações previstas no n.º 1 deste artigo.

## Artigo 74.º

### Documentação publicitária

1 — A documentação que seja transmitida como promoção destinada a técnicos habilitados a prescrever ou fornecer medicamentos deve incluir no mínimo as indicações previstas no n.º 1 do artigo anterior.

2 — A informação contida na documentação referida no número anterior deve ser exacta, actual, verificável e suficientemente completa para permitir ao destinatário fazer uma ideia correcta do valor terapêutico do medicamento.

3 — As citações e o material ilustrativo retirado de publicações médicas ou trabalhos científicos que se destinem a ser usados na documentação prevista no n.º 1 devem ser correctamente reproduzidos e indicada a respectiva fonte.

## Artigo 75.º

### Incentivos

1 — É proibido ao responsável pela promoção de medicamentos dar ou prometer, directa ou indirectamente, ofertas, benefícios pecuniários ou em espécie, com excepção de objectos de valor intrínseco insignificante.

2 — É proibido aos prescritores e fornecedores de medicamentos pedir ou aceitar qualquer dos incentivos previstos no número anterior.

3 — O disposto nos números anteriores aplica-se sem prejuízo do legalmente estabelecido quanto às margens de lucro, preços e descontos.

**Artigo 76.º****Amostras gratuitas**

1 — As amostras gratuitas destinadas à promoção dos medicamentos só podem ser cedidas a pessoas habilitadas a prescrever nas seguintes condições:

- a) Durante os dois anos seguintes contados da data da introdução no mercado;
- b) Serem objecto de pedido feito pelo destinatário;
- c) Serem idênticas à apresentação mais pequena que for comercializada;
- d) Conterem a menção «amostra gratuita» e «proibida a venda ao público» ou outras semelhantes;
- e) Serem acompanhadas de uma cópia do resumo das características do medicamento.

2 — Não podem ser cedidas amostras de medicamentos contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas.

**Artigo 77.º****Responsabilidade civil**

1 — Os anunciantes, as agências de publicidade e quaisquer outras entidades que exerçam a actividade publicitária, bem como os titulares dos suportes publicitários utilizados ou os respectivos concessionários, respondem civil e solidariamente, nos termos gerais, pelos prejuízos causados a terceiros em resultado da difusão de mensagens publicitárias ilícitas.

2 — Os anunciantes eximir-se-ão da responsabilidade prevista no número anterior caso provem não ter tido prévio conhecimento da mensagem veiculada.

**Artigo 78.º****Legislação subsidiária**

Em tudo o que não esteja expressamente previsto neste capítulo, é aplicável o disposto no código de publicidade.

**CAPÍTULO VI****Comparticipação****Artigo 79.º****Objecto e âmbito**

O presente capítulo destina-se a estabelecer o regime de participação do Estado no preço dos medicamentos prescritos aos utentes do Serviço Nacional de Saúde e aos beneficiários da Direcção-Geral de Protecção Social aos Funcionários e Agentes da Administração Pública (ADSE).

**Artigo 80.º****Escalaões de participação**

1 — A participação do Estado no preço dos medicamentos é fixada de acordo com os seguintes escalaões:

- a) Escalão A — o custo dos medicamentos é inteiramente suportado pelo Estado;

- b) Escalão B — a participação do Estado é de 80% do PVP dos medicamentos;
- c) Escalão C — a participação do Estado é de 50% do PVP dos medicamentos.

2 — A classificação terapêutica dos medicamentos que integram os escalaões referidos no n.º 1, bem como os critérios que a determinam, serão fixados por portaria dos Ministros das Finanças, da Saúde e do Comércio e Turismo, ouvida a CTM.

3 — O nível de participação do Estado no preço de certos medicamentos pode ser especialmente graduado em função das entidades que os prescrevem ou fornecem ou ainda de grupos especiais de utentes.

**Artigo 81.º****Entidade competente**

A decisão de incluir, não incluir ou excluir medicamentos da participação é da competência do Ministro da Saúde.

**Artigo 82.º****Autorização**

1 — O titular da autorização de introdução no mercado de um medicamento, após a obtenção do preço, pode requerer a participação, mediante requerimento dirigido ao Ministro da Saúde.

2 — O requerimento deve ser acompanhado de fotocópia da autorização de introdução no mercado, indicações terapêuticas, preço autorizado e outros elementos considerados úteis à apreciação do processo.

**Artigo 83.º****Prazos**

1 — A decisão de participar um medicamento deve ser tomada no prazo de 90 dias, a contar da data de entrada do pedido.

2 — Sempre que as informações fornecidas forem consideradas insuficientes, o prazo suspende-se, devendo ser notificado o requerente para as completar, fixando-se-lhe novo prazo.

3 — Se não for dado cumprimento ao disposto no número anterior, considera-se o pedido sem efeito.

**Artigo 84.º****Crítérios de participação**

1 — Os critérios a respeitar na inclusão, não inclusão e exclusão da participação de medicamentos obedecem aos seguintes requisitos:

- a) Medicamentos contendo novas moléculas que venham preencher lacunas terapêuticas por apresentarem características verdadeiramente inovadoras;
- b) Medicamentos novos, com composição qualitativa idêntica à de outros já comercializados e participados, se, em idêntica forma farmacêutica, apresentarem preço inferior ao mais baixo dos participados, sendo o preço expresso por unidade de massa da substância activa;

- c) Medicamentos novos, com composição qualitativa idêntica à de outros já comercializados e comparticipados, se a forma farmacêutica for diferente e existir reconhecida vantagem e ou necessidade de ordem terapêutica;
- d) Medicamentos novos que não constituam inovação terapêutica significativa nem possuam composição qualitativa idêntica à de outros já comparticipados, se for mais favorável a relação custo benefício por eles apresentada, relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas e possuindo idênticos mecanismos de acção;
- e) Associações medicamentosas em cuja composição entrem substâncias activas já comparticipadas, se for demonstrada a sua vantagem terapêutica e se o preço não for superior ao somatório dos preços dos mesmos medicamentos quando administrados isoladamente em idênticas posologias;
- f) Associações medicamentosas de substâncias activas que não existam no mercado isoladamente e que demonstrem vantagens sobre medicamentos do mesmo grupo terapêutico, através dos resultados de ensaios clínicos realizados.

2 — Os medicamentos genéricos são comparticipados pelo mesmo escalão dos respectivos similares de marca.

#### Artigo 85.º

##### Fundamentação

1 — A decisão de incluir, não incluir ou excluir medicamentos da comparticipação deve respeitar os critérios previstos no artigo anterior, podendo eventualmente incluir pareceres ou recomendações de peritos em que a decisão se fundamente.

2 — A decisão de não incluir ou excluir medicamentos da comparticipação deve ser fundamentada e notificada ao requerente, sendo susceptível de recurso contencioso nos termos da lei geral.

#### Artigo 86.º

##### Publicação

1 — A lista dos medicamentos incluídos e excluídos da comparticipação deve ser publicada no *Diário da República* pelo menos uma vez por ano.

2 — A lista referida no número anterior deve ser elaborada por escalões de comparticipação, substância activa, denominação, dosagem, forma farmacêutica, apresentação e preço.

#### Artigo 87.º

##### Prescrição

Aos utentes do Serviço Nacional de Saúde apenas são comparticipados os medicamentos prescritos em modelo de receita médica destinada à prescrição no seu âmbito e aprovado por despacho do Ministro da Saúde.

## CAPÍTULO VII

### Medicamentos de venda livre

#### Artigo 88.º

##### Definição

São considerados medicamentos de venda livre aqueles que, destinando-se ao tratamento ou prevenção de certas doenças, por não requererem cuidados médicos, podem ser adquiridos sem receita médica.

#### Artigo 89.º

##### Autorização

1 — A autorização para que os medicamentos já comercializados possam ser de venda livre é da competência do Ministro da Saúde.

2 — O pedido de autorização de introdução no mercado de medicamentos de venda livre está sujeito às disposições deste diploma e aos seguintes requisitos:

- a) As dosagens e posologias devem estar adequados ao seu uso correcto;
- b) A via injectável não pode ser utilizada.

3 — Os medicamentos de venda livre só podem ser comercializados com o nome com que foram autorizados.

4 — As especialidades farmacêuticas classificadas de venda livre não podem integrar qualquer grupo terapêutico comparticipável com o mesmo nome.

5 — O disposto no número anterior não se aplica aos casos em que, por razões de saúde pública, seja revogada a classificação de venda livre.

#### Artigo 90.º

##### Venda em farmácias

Os medicamentos de venda livre são vendidos exclusivamente em farmácias sem exigência de receita médica.

## CAPÍTULO VIII

### Inspecção, infracções e sanções

#### SECÇÃO I

##### Inspecção

#### Artigo 91.º

##### Inspecção

1 — Compete à DGAF realizar inspecções periódicas, de modo a assegurar o cumprimento das disposições deste diploma e demais legislação complementar e, nomeadamente:

- a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico e de distribuição;
- b) Inutilizar os medicamentos postos à venda sem autorização;
- c) Verificar o cumprimento do disposto na alínea a) do artigo 56.º deste diploma;

- d) Verificar os registos e relatórios a que se refere a alínea c) do artigo 65.º deste diploma;
- e) Elaborar auto de notícia dos factos susceptíveis de integrar ilícito;
- f) Colher amostras para controlo da qualidade.

2 — As amostras podem ser colhidas em qualquer fase da produção ou comercialização, designadamente no transporte, armazenamento, aquisição e exposição para venda.

3 — Os inspectores devem elaborar, após cada inspecção, relatório circunstanciado sobre a observância das normas das boas práticas de fabrico e do cumprimento das restantes normas legais.

4 — O teor do relatório deve ser comunicado às entidades inspeccionadas através do envio da respectiva cópia.

5 — A pedido de outro Estado membro, a DGAF deve fornecer cópia do relatório a que se refere o n.º 3 deste artigo.

## SECÇÃO II

### Infracções e sanções

#### Artigo 92.º

##### Infracções e coimas

1 — Constitui contra-ordenação punível com coima de 100 000\$ a 500 000\$ ou até 6 000 000\$, consoante o agente seja pessoa singular ou colectiva:

- a) O fabrico ou comercialização de medicamentos sem autorização;
- b) O fabrico ou comercialização de medicamentos cuja autorização de fabrico ou de introdução no mercado tenha sido revogada ou suspensa;
- c) O incumprimento das normas das boas práticas de fabrico previstas em legislação própria;
- d) O fabrico de medicamentos sem dispor de direcção técnica nos termos do artigo 64.º deste diploma;
- e) O incumprimento do disposto nos n.ºs 1 e 3 do artigo 14.º e artigos 66.º a 68.º, 70.º a 76.º deste diploma.

2 — Nas contra-ordenações previstas no número anterior a negligência e a tentativa são punidas.

3 — No caso de contra-ordenação por violação do disposto nos artigos 70.º a 76.º é aplicável como sanção acessória a suspensão até dois anos da publicidade do medicamento.

#### Artigo 93.º

##### Processo de contra-ordenação

1 — Às contra-ordenações previstas neste diploma aplica-se subsidiariamente o disposto no Decreto-Lei n.º 433/82, de 27 de Outubro, com a redacção que lhe foi dada pelo Decreto-Lei n.º 356/89, de 17 de Outubro, competindo à Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos a instrução do processo.

2 — A aplicação das coimas previstas no presente diploma compete ao director-geral de Assuntos Farmacêuticos.

3 — Do produto das coimas aplicadas pelas contra-ordenações sancionadas neste diploma, 40% do res-

pectivo montante constitui receita própria do Serviço Nacional de Saúde, revertendo o restante a favor do Estado.

## CAPÍTULO IX

### Disposições finais

#### Artigo 94.º

##### Farmacovigilância

1 — Os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, directores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde devem comunicar à DGAF as reacções adversas de que tenham conhecimento resultantes da utilização de medicamentos.

2 — Enquanto não for criado um sistema nacional de farmacovigilância, a DGAF deve estudar estas informações e propor as medidas que achar convenientes para defesa da saúde pública.

#### Artigo 95.º

##### Estupefacientes e substâncias psicotrópicas

Os medicamentos em cuja composição haja estupefacientes e substâncias psicotrópicas estão sujeitos às disposições deste diploma e demais legislação especial.

#### Artigo 96.º

##### Custos

1 — Os custos dos actos relativos aos processos previstos neste diploma e dos exames laboratoriais constituem encargo dos requerentes, sendo a sua tabela fixada por portaria do Ministro da Saúde.

2 — As receitas previstas no número anterior destinam-se a pagar as despesas decorrentes da prestação do serviço respectivo.

#### Artigo 97.º

##### Notificações

As notificações ao requerente referidas neste diploma devem ser feitas por carta registada.

#### Artigo 98.º

##### Arquivo do processo

O processo de pedido de introdução no mercado de medicamentos, após a sua autorização, pode ficar, em parte, à guarda do seu titular, nos termos que vierem a ser fixados por portaria do Ministro da Saúde.

#### Artigo 99.º

##### Substâncias medicamentosas

As substâncias medicamentosas inscritas na Farmacopeia Portuguesa devem ser fornecidas em embalagens de cujos rótulos conste o seguinte:

- a) Nome pelo qual é designado na Farmacopeia Portuguesa;
- b) Quantidade;

- c) Nome da farmácia;
- d) Nome do director técnico;
- e) Preço.

## Artigo 100.º

## Norma transitória

1 — Mantêm-se em vigor, com as alterações decorrentes deste decreto-lei, os diplomas regulamentares aprovados nos termos do Decreto n.º 19 331, de 6 de Fevereiro de 1931, e Decreto n.º 41 448, de 18 de Dezembro de 1957, até à sua alteração ou substituição.

2 — Os actuais directores técnicos mantêm as suas funções mesmo que não reúnam as condições previstas no artigo 67.º deste diploma.

3 — Os processos relativos aos medicamentos que se encontram no mercado devem ser reapreciados até 31 de Dezembro de 1991.

## Artigo 101.º

## Norma revogatória

1 — São revogados os seguintes diplomas:

- a) Decreto n.º 19 331, de 6 de Fevereiro de 1931;
- b) Decreto n.º 41 448, de 18 de Dezembro de 1957;
- c) Artigos 60.º, 61.º, 104.º a 106.º, 128.º e 160.º do Decreto-Lei n.º 48 547, de 27 de Agosto de 1968;
- d) Decreto-Lei n.º 522/73, de 12 de Outubro;
- e) Decreto-Lei n.º 2/83, de 8 de Janeiro;
- f) Decreto-Lei n.º 262/85, de 15 de Julho;
- g) Decreto-Lei n.º 154/86, de 20 de Junho;
- h) Decreto-Lei n.º 229/88, de 29 de Junho;
- i) Decreto-Lei n.º 81/90, de 12 de Março;
- j) Decreto-Lei n.º 231/90, de 14 de Julho.

2 — São revogados os Decretos-Leis n.ºs 247/83, de 9 de Junho, 10/82, de 19 de Janeiro, e 319/76, de 3 de Maio, e o Decreto Regulamentar n.º 72/77, de 31 de Outubro, revogação essa que produzirá efeitos a par-

tir da data de entrada em vigor dos diplomas legais que regulamentarem a mesma matéria.

## Artigo 102.º

## Produção de efeitos

Este diploma produz efeitos a partir de 1 de Janeiro de 1991.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 29 de Novembro de 1990. — *Aníbal António Cavaco Silva* — *Álvaro José Brilhante Laborinho* *Lúcio* — *Luís Fernando Mira Amaral* — *Arlindo Gomes de Carvalho* — *Alfredo César Torres*.

Promulgado em 14 de Janeiro de 1991.

Publique-se.

O Presidente da República, MARIO SOARES.

Referendado em 16 de Janeiro de 1991.

O Primeiro-Ministro, *Aníbal António Cavaco Silva*.

## ANEXO

## Lista dos medicamentos de alta tecnologia/biotecnologia

1 — Medicamentos resultantes dos seguintes métodos biotecnológicos:

- 1.1 — Tecnologia do ADN recombinante;
- 1.2 — Expressão controlada de genes responsáveis pela síntese de proteínas biologicamente activas em células procarióticas e eucarióticas, incluindo, neste caso, células transformadas de mamíferos;
- 1.3 — Métodos à base de hibridomas e de anticorpos monoclonais.

2 — Outros medicamentos de alta tecnologia:

- 2.1 — Outros processos biotecnológicos que constituam uma inovação importante;
- 2.2 — Medicamentos cuja nova forma de administração constitua uma inovação significativa;
- 2.3 — Medicamentos contendo uma nova substância ou uma indicação inteiramente nova que apresente um interesse significativo no plano terapêutico;
- 2.4 — Medicamentos novos à base de radioisótopos que apresentem um interesse significativo no plano terapêutico;
- 2.5 — Medicamentos cujo fabrico se baseia em processos que apresentam um avanço técnico significativo, como a electroforese bidimensional em microgravidade.

D. 11. R E I N O    U N I D O

TEXTO 1

"Medicines Act 1968, Chapter 67", London, Her Majesty's Stationery Office, SBN 10 546768 5.

Ley del Medicamento de 1968, Capítulo 67, Parte II, artículos 31 y siguientes.



HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE

*Government Bookshops*

49 High Holborn, London W.C.1  
13A Castle Street, Edinburgh 2  
109 St. Mary Street, Cardiff CF1 1JW  
Brazennose Street, Manchester M60 8AS  
50 Fairfax Street, Bristol BS1 3DE  
258 Broad Street, Birmingham 1  
7 Linenhall Street, Belfast BT2 8AY

*Government publications are also available  
through any bookseller.*

RECEIVED

3-DEC1968

SBN 10 546768 5



# Medicines Act 1968

CHAPTER 67

LONDON  
HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE  
14s. 6d. net

CHAPTER 67

ARRANGEMENT OF SECTIONS

PART I

ADMINISTRATION

Section

1. Ministers responsible for administration of Act.
2. Establishment of Medicines Commission.
3. General functions of Commission.
4. Establishment of committees.
5. Supplementary provisions as to Commission and committees.

PART II

LICENCES AND CERTIFICATES RELATING TO  
MEDICINAL PRODUCTS

*General provisions and exemptions*

6. The licensing authority.
7. General provisions as to dealing with medicinal products.
8. Provisions as to manufacture and wholesale dealing.
9. Exemptions for doctors, dentists, veterinary surgeons and veterinary practitioners.
10. Exemptions for pharmacists.
11. Exemption for nurses and midwives.
12. Exemptions in respect of herbal remedies.
13. Exemptions for imports.
14. Exemption for re-exports.
15. Provision for extending or modifying exemptions.
16. Transitional exemptions.
17. Termination of transitional exemptions.

*Applications for, and grant and renewal of, licences*

18. Application for licence.
19. Factors relevant to determination of application for licence.
20. Grant or refusal of licence.
21. Procedure on reference to appropriate committee or Commission.
22. Procedure in other cases.
23. Special provisions as to effect of manufacturer's licence.
24. Duration and renewal of licence.

*Licences of right*

## Section

- 25. Entitlement to licence of right.
- 26. Scope of licence of right in different cases.
- 27. Proceedings on application for licence of right.

*Suspension, revocation and variation of licences*

- 28. General power to suspend, revoke or vary licences.
- 29. Procedure where licensing authority propose to suspend, revoke or vary licence under s. 28.
- 30. Variation of licence on application of holder.

*Clinical trials and medicinal tests on animals*

- 31. Clinical trials.
- 32. Medicinal tests on animals.
- 33. Exemptions in respect of medicinal tests on animals.
- 34. Restrictions as to animals on which medicinal tests have been carried out.
- 35. Supplementary provisions as to clinical trials and medicinal tests on animals.
- 36. Application for, and issue of, certificate.
- 37. Transitional provisions as to clinical trials and medicinal tests on animals.
- 38. Duration and renewal of certificate.
- 39. Suspension, revocation or variation of certificate.

*Medicated animal feeding stuffs*

- 40. General provisions relating to medicated animal feeding stuffs.
- 41. Transitional provisions as to restrictions under s. 40.
- 42. Supplementary provisions as to incorporation of substances and articles in animal feeding stuffs.

*Supplementary provisions*

- 43. Extension of s.7 to certain special circumstances.
- 44. Provision of information to licensing authority.
- 45. Offences under Part II.
- 46. Special defences under s. 45.
- 47. Standard provisions for licences or certificates.
- 48. Postponement of restrictions in relation to exports.
- 49. Special provisions in respect of exporting certain products.
- 50. Certificates for exporters of medicinal products.

## PART III

FURTHER PROVISIONS RELATING TO DEALINGS WITH  
MEDICINAL PRODUCTS*Provisions as to sale or supply of medicinal products*

## Section

- 51. General sale lists.
- 52. Sale or supply of medicinal products not on general sale list.
- 53. Sale or supply of medicinal products on general sale list.
- 54. Sale of medicinal products from automatic machines.

*Exemptions from sections 52 and 53*

- 55. Exemptions for doctors, dentists, veterinary surgeons and veterinary practitioners.
- 56. Exemptions in respect of herbal remedies.
- 57. Power to extend or modify exemptions.

*Additional provisions*

- 58. Medicinal products on prescription only.
- 59. Special provisions in relation to new medicinal products.
- 60. Restricted sale, supply and administration of certain medicinal products.
- 61. Special restrictions on persons to be supplied with medicinal products.
- 62. Prohibition of sale or supply, or importation, of medicinal products of specified description, or of animal feeding stuffs incorporating such products.
- 63. Adulteration of medicinal products.
- 64. Protection of purchasers of medicinal products.
- 65. Compliance with standards specified in monographs in certain publications.
- 66. Further powers to regulate dealings with medicinal products.

*Offences, and provision for disqualification*

- 67. Offences under Part III.
- 68. Disqualification on conviction of certain offences.

## PART IV

## PHARMACIES

*Persons lawfully conducting retail pharmacy business*

- 69. General provisions.
- 70. Business carried on by individual pharmacist or by partners.
- 71. Bodies corporate.

## Section

72. Representative of pharmacist in case of death or disability.  
73. Power to extend or modify conditions.

*Registration of pharmacies*

74. Meaning of "registered pharmacy".  
75. Registration of premises.  
76. Supplementary provisions as to registration of premises.  
77. Annual return of premises to registrar.

*Provisions as to use of certain titles,  
descriptions and emblems*

78. Restrictions on use of titles, descriptions and emblems.  
79. Provision for modifying or extending restrictions under s. 78.

*Disqualification, and removal of premises  
from register*

80. Power for Statutory Committee to disqualify and direct removal from register.  
81. Grounds for disqualification in certain cases.  
82. Procedure relating to disqualification.  
83. Revocation of disqualification.

*Supplementary provisions*

84. Offences under Part IV.

## PART V

CONTAINERS, PACKAGES AND IDENTIFICATION  
OF MEDICINAL PRODUCTS

85. Labelling and marking of containers and packages.  
86. Leaflets.  
87. Requirements as to containers.  
88. Distinctive colours, shapes and markings of medicinal products.  
89. Display of information on automatic machines.  
90. Provisions as to medicated animal feeding stuffs.  
91. Offences under Part V, and supplementary provisions.

## PART VI

## PROMOTION OF SALES OF MEDICINAL PRODUCTS

92. Scope of Part VI.  
93. False or misleading advertisements and representations.  
94. Advertisements requiring consent of holder of product licence.

## Section

95. Powers to regulate advertisements and representations.  
96. Advertisements and representations directed to practitioners.  
97. Power for licensing authority to require copies of advertisements.

## PART VII

## BRITISH PHARMACOPOEIA AND OTHER PUBLICATIONS

98. Copyright in British Pharmacopoeia.  
99. New editions of British Pharmacopoeia, and other compendia.  
100. Lists of names.  
101. Other publications.  
102. Supplementary provisions.  
103. Construction of references to specified publications.

## PART VIII

## MISCELLANEOUS AND SUPPLEMENTARY PROVISIONS

104. Application of Act to certain articles and substances.  
105. Application of Act to certain other substances which are not medicinal products.  
106. Extension of references to carrying on business.  
107. Validity of decisions and proceedings relating thereto.  
108. Enforcement in England and Wales.  
109. Enforcement in Scotland.  
110. Enforcement in Northern Ireland.  
111. Rights of entry.  
112. Power to inspect, take samples and seize goods and documents.  
113. Application of sampling procedure to substance or article seized under s. 112.  
114. Supplementary provisions as to rights of entry and related rights.  
115. Analysis of samples in other cases.  
116. Liability to forfeiture under Customs and Excise Act 1952.  
117. Special enforcement and sampling provisions relating to animal feeding stuffs.  
118. Restrictions on disclosure of information.  
119. Protection for officers of enforcement authorities.  
120. Compensation for loss of employment or loss or diminution of emoluments.  
121. Contravention due to default of other person.  
122. Warranty as defence.  
123. Offences in relation to warranties and certificates of analysis  
124. Offences by bodies corporate.

## Section

- 125. Prosecutions.
- 126. Presumptions.
- 127. Service of documents.
- 128. Financial provisions.
- 129. Orders and regulations.
- 130. Meaning of "medicinal product" and related expressions.
- 131. Meaning of "wholesale dealing," "retail sale" and related expressions.
- 132. General interpretation provisions.
- 133. General provisions as to operation of Act.
- 134. Special provisions as to Northern Ireland.
- 135. Minor and consequential amendments and repeals.
- 136. Short title, extent and commencement.

## SCHEDULES:

- Schedule 1—Provisions relating to Medicines Commission and committees.
- Schedule 2—Suspension, revocation or variation of licence.
- Schedule 3—Sampling.
- Schedule 4—Provisions relating to Northern Ireland.
- Schedule 5—Amendments of enactments of Parliament of United Kingdom.
- Schedule 6—Enactments of Parliament of United Kingdom repealed.
- Schedule 7—Amendments of enactments of Parliament of Northern Ireland.
- Schedule 8—Enactments of Parliament of Northern Ireland repealed.

HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE

*Government Bookshops*

49 High Holborn, London W.C.1  
13A Castle Street, Edinburgh 2  
109 St. Mary Street, Cardiff CF1 1RW  
Brazenose Street, Manchester M60 8AS  
50 Fairfax Street, Bristol BS1 3DE  
258 Broad Street, Birmingham 1  
7 Linenhall Street, Belfast BT2 8AY

*Government publications are also available  
through any bookseller*

RECEIVED

3-DEC1968

DR. J. I. SHAW

RESEARCH HEADQUARTERS

SBN 10 546768 5

the variation will not adversely affect the safety, quality or efficacy of medicinal products of any description to which the licence relates.

*Clinical trials and medicinal tests on animals*

Clinical trials.

31.—(1) In this Act “clinical trial” means an investigation or series of investigations consisting of the administration of one or more medicinal products of a particular description—

- (a) by, or under the direction of, a doctor or dentist to one or more patients of his, or
- (b) by, or under the direction of, two or more doctors or dentists, each product being administered by, or under the direction of, one or other of those doctors or dentists to one or more patients of his,

where (in any such case) there is evidence that medicinal products of that description have effects which may be beneficial to the patient or patients in question and the administration of the product or products is for the purpose of ascertaining whether, or to what extent, the product has, or the products have, those or any other effects, whether beneficial or harmful.

(2) Subject to the following provisions of this Act, no person shall, in the course of a business carried on by him,—

- (a) sell or supply any medicinal product for the purposes of a clinical trial, or
- (b) procure the sale or supply of any medicinal product for the purposes of a clinical trial, or
- (c) procure the manufacture or assembly of any medicinal product for sale or supply for the purposes of a clinical trial,

unless one or other of the conditions specified in the next following subsection is fulfilled.

(3) Those conditions, in relation to a person doing any of the things specified in the preceding subsection, are—

- (a) that he is the holder of a product licence which authorises the clinical trial in question, or does it to the order of the holder of such a licence, and (in either case) he does it in accordance with that licence;
- (b) that a certificate for the purposes of this section (in this Act referred to as a “clinical trial certificate”) has been issued certifying that, subject to the provisions of the certificate, the licensing authority have consented to the clinical trial in question and that certificate is for the time being in force and the trial is to be carried out in accordance with that certificate.

(4) Subject to the following provisions of this Act, no person shall import any medicinal product for the purposes of a clinical trial unless either—

- (a) he is the holder of a product licence which authorises that clinical trial or imports the product to the order of the holder of such a licence, and (in either case) he imports it in accordance with that licence, or
- (b) a clinical trial certificate has been issued certifying as mentioned in subsection (3)(b) of this section and that certificate is for the time being in force and the trial is to be carried out in accordance with that certificate.

(5) Subject to the next following subsection, the restrictions imposed by the preceding provisions of this section do not apply to a doctor or dentist in respect of his selling or supplying, or procuring the sale or supply of, a medicinal product, or procuring the manufacture or assembly of a medicinal product specially prepared to his order, or specially importing a medicinal product, where (in any such case) he is, or acts at the request of, the doctor or dentist by whom, or under whose direction, the product is to be administered.

(6) The exemptions conferred by the last preceding subsection do not apply in a case where the clinical trial in question is to be carried out under arrangements made by, or at the request of, a third party (that is to say, a person who is not the doctor or dentist, or one of the doctors or dentists, by whom, or under whose direction, one or more medicinal products are to be administered in that trial).

(7) The restrictions imposed by subsection (2) of this section do not apply to anything which is done in a registered pharmacy, a hospital or a health centre and is done there by or under the supervision of a pharmacist in accordance with a prescription given by a doctor or dentist; and those restrictions do not apply to anything done by or under the supervision of a pharmacist which consists of procuring the preparation or dispensing of a medicinal product in accordance with a prescription given by a doctor or dentist, or of procuring the assembly of a medicinal product.

(8) The restrictions imposed by subsection (2) of this section also do not apply to anything done in relation to a medicinal product where—

- (a) it is done by the person who, in the course of a business carried on by him, has manufactured or assembled the product, where he has manufactured or assembled it to the order of a doctor or dentist who has stated that it is required for administration to a patient of his or is required, at the request of another doctor or dentist,

for administration to a patient of that other doctor or dentist, or

(b) it is done by the person who, in the course of a business carried on by him, has manufactured or assembled the product to the order of a pharmacist in accordance with a prescription given by a practitioner, or

(c) it consists of selling the product by way of wholesale dealing where it has been manufactured or assembled in the circumstances specified in paragraph (a) or paragraph (b) of this subsection.

(9) For the purposes of this section a product licence shall be taken to be a licence which authorises a particular clinical trial if—

(a) the trial is to be a trial of medicinal products of a description to which the licence relates, and

(b) the uses of medicinal products of that description which are referred to in the licence are such as to include their use for the purposes of that trial.

(10) A clinical trial certificate may certify as mentioned in subsection (3)(b) of this section without specifying the doctor or dentist (or, if there is to be more than one, any of the doctors or dentists) by whom, or under whose direction, any medicinal product is to be administered, or the patient or patients to whom any medicinal product is to be administered.

Medicinal  
tests on  
animals.

32.—(1) Subject to the following provisions of this Act, no person shall, in the course of a business carried on by him,—

(a) sell or supply any medicinal product for the purposes of a medicinal test on animals, or

(b) procure the sale or supply of any medicinal product for the purposes of such a test, or

(c) procure the manufacture or assembly of any medicinal product for sale or supply for the purposes of such a test,

unless one or other of the conditions specified in the next following subsection is fulfilled.

(2) Those conditions, in relation to a person doing any of the things specified in the preceding subsection, are—

(a) that he is the holder of a product licence which authorises the test in question, or he does it to the order of the holder of such a licence, and (in either case) he does it in accordance with that licence;

(b) that a certificate for the purposes of this section (in this Act referred to as an “animal test certificate”) has been issued certifying that, subject to the provisions of the

certificate, the licensing authority have consented to the test in question and that certificate is for the time being in force and the test is to be carried out in accordance with that certificate.

(3) Subject to the following provisions of this Act, no person shall import any medicinal product for the purposes of a medicinal test on animals unless either—

(a) he is the holder of a product licence which authorises that test, or imports the product to the order of the holder of such a licence, and (in either case) he imports it in accordance with that licence, or

(b) an animal test certificate has been issued certifying as mentioned in subsection (2)(b) of this section and that certificate is for the time being in force and the test is to be carried out in accordance with that certificate.

(4) Subject to the following provisions of this Act, no person shall, in the course of a business carried on by him, administer any substance or article to an animal by way of a medicinal test on animals, or procure any substance or article to be so administered, unless either—

(a) in the case of a medicinal product, there is in force a product licence (whether held by him or by another person) which authorises that test and the product is administered in accordance with that licence or in accordance with any instructions required by the licence to be communicated to the person carrying out the test, or

(b) whether the substance or article is a medicinal product or not, an animal test certificate has been issued certifying as mentioned in subsection (2)(b) of this section and that certificate is for the time being in force and the substance or article is administered in accordance with that certificate.

(5) For the purposes of this section a product licence shall be taken to be a licence which authorises a particular medicinal test on animals if—

(a) the substance or article to be administered in the test is a medicinal product of a description to which the licence relates, and

(b) the uses of medicinal products of that description which are referred to in the licence are such as to include their use for the purposes of that test.

(6) In this Act “medicinal test on animals” means an investigation or series of investigations consisting of any of the following, that is to say—

(a) the administration of a medicinal product of a particular description to one or more animals, where there is



evidence that medicinal products of that description have effects which may be beneficial to, or otherwise advantageous in relation to, that animal or those animals, and the product is administered for the purpose of ascertaining whether, or to what extent, it has those or any other effects, whether advantageous or otherwise;

- (b) the administration of a medicinal product to one or more animals in circumstances where there is no such evidence as is mentioned in the preceding paragraph, and the product is administered for the purpose of ascertaining whether, or to what extent, it has any effects relevant to a medicinal purpose;
- (c) the administration of any substance or article, other than a medicinal product, to one or more animals for the purpose of ascertaining whether it has any effects relevant to a medicinal purpose, whether there is evidence that it has effects which may be beneficial to, or otherwise advantageous in relation to, that animal or those animals or not.

33.—(1) The restrictions imposed by subsections (1) and (4) of section 32 of this Act do not apply to anything done in relation to a substance or article for the purposes or by way of a medicinal test on animals if—

- (a) the test is, or is to be, carried out in circumstances where there is no evidence that the substance or article has effects which may be beneficial to, or otherwise advantageous in relation to, the animal or animals to which it is, or is to be, administered, and
- (b) the arrangements for the test are such as to secure that no animal to which the substance or article is administered in the course of the test, and no carcase or part of the carcase or produce of any such animal, will be sold or supplied for human consumption.

(2) Subject to the next following subsection, the restrictions imposed by subsections (1) and (4) of that section do not apply to a veterinary surgeon or veterinary practitioner in respect of his—

- (a) selling or supplying, or procuring the sale or supply of, a medicinal product for the purpose of its being administered to one or more animals which are under his care, or
- (b) procuring the manufacture or assembly of a medicinal product where the product is specially prepared to his order for the purpose of its being administered to one or more such animals, or

- (c) administering a substance or article to an animal which is under his care, or procuring a substance or article to be so administered.

(3) Subsection (2) of this section shall not have effect in relation to a veterinary surgeon or veterinary practitioner where the medicinal test in question is to be carried out under arrangements made by, or at the request of, another person, and (where the arrangements are made by the veterinary surgeon or veterinary practitioner and not at the request of any other person) shall not have effect so as to exempt from the restrictions in question anything done—

- (a) in relation to a vaccine specially prepared for administration to poultry, or
- (b) in relation to any other vaccine, unless the vaccine is specially prepared for administration to the animal from which it is derived, or
- (c) in relation to plasma or a serum, unless the plasma or serum is specially prepared for administration to one or more animals in the herd from which it is derived.

(4) Subject to subsection (6) of this section, the restrictions imposed by subsection (1) of that section do not apply to anything which is done in a registered pharmacy and is done there by or under the supervision of a pharmacist and consists of dispensing a medicinal product in accordance with a prescription given by a veterinary surgeon or veterinary practitioner; and those restrictions do not apply to anything done by or under the supervision of a pharmacist which consists of procuring the preparation or dispensing of a medicinal product in accordance with a prescription given by a veterinary surgeon or veterinary practitioner or of procuring the assembly of a medicinal product.

(5) Subject to subsection (6) of this section, the restrictions imposed by subsection (1) of that section also do not apply to anything done in relation to a medicinal product where—

- (a) it is done by the person who, in the course of a business carried on by him, has manufactured or assembled the product to the order of a veterinary surgeon or veterinary practitioner who has stated that it is required for administration to an animal or herd which is under his care, or is required, at the request of another veterinary surgeon or veterinary practitioner, for administration to an animal or herd which is under the care of that other veterinary surgeon or veterinary practitioner, or
- (b) it is done by the person who, in the course of a business carried on by him, has manufactured or assembled the product to the order of a pharmacist in accordance with a prescription given by a practitioner, or

- (c) it consists of selling the product by way of wholesale dealing where it has been manufactured or assembled in the circumstances specified in paragraph (a) or paragraph (b) of this subsection.

(6) The exemptions conferred by subsections (4) and (5) of this section do not apply to a vaccine specially prepared for administration to poultry, and do not apply to any other vaccine or any plasma or serum prepared or dispensed for administration to an animal or herd unless—

- (a) in the case of a vaccine, it is specially prepared for administration to the animal from which it is derived, or  
(b) in the case of plasma or a serum, it has been specially prepared for administration to one or more animals in the herd from which it is derived.

Restrictions as to animals on which medicinal tests have been carried out.

34.—(1) Subject to the following provisions of this Act, no person shall in the course of a business carried on by him sell or supply for human consumption an animal to which in the course of that business a substance or article has been administered by way of a test to which this section applies, or the carcase or any part of the carcase or any produce of such an animal, unless—

- (a) at the time when the substance or article was so administered there was in force an animal test certificate issued in respect of that test, and  
(b) all the provisions of that certificate relating to the carrying out of the test and the disposal of the animal or its carcase or produce are, and have at all material times been, complied with.

(2) This section applies to any medicinal test on animals which is carried out in the course of the business of the person who has manufactured the substance or article administered in the test, or is carried out on his behalf in the course of the business of a laboratory or research establishment carried on by another person, and (in either case) is so carried out on one or more animals kept in the course of the business of the person carrying out the test.

Supplementary provisions as to clinical trials and medicinal tests on animals.

35.—(1) The restrictions imposed by section 7 of this Act do not apply to anything done in accordance with a clinical trial certificate or an animal test certificate.

(2) The restrictions imposed by section 8(2) of this Act—

- (a) do not apply to the manufacture or assembly of any medicinal product for the sole purpose of its being administered by way of a clinical trial, or of its being sold, supplied or exported for the sole purpose of being so administered, and

- (b) do not apply to the manufacture or assembly of any medicinal product for the sole purpose of its being administered by way of a medicinal test on animals, or of its being sold, supplied or exported for the sole purpose of its being so administered, unless the product falls within a class of medicinal products specified in an order made for the purposes of this paragraph by the Agriculture Ministers.

(3) No class of medicinal products shall be specified in an order for the purposes of paragraph (b) of subsection (2) of this section unless it appears to the Agriculture Ministers to be requisite to do so for securing that the exemption conferred by that paragraph does not apply to medicinal products consisting wholly or partly of substances the purity or potency of which cannot, in their opinion, be adequately tested by chemical means.

(4) Neither the restrictions imposed by section 7 of this Act nor those imposed by section 31(2) of this Act apply to anything done exclusively for the purpose of a clinical trial which is to be carried out wholly outside the United Kingdom; and neither the restrictions imposed by section 7 of this Act nor those imposed by section 32(1) of this Act apply to anything done in relation to a medicinal product for the purposes of a medicinal test on animals which is to be carried out wholly outside the United Kingdom, unless the product falls within a class specified in an order made for the purposes of subsection (2)(b) of this section.

(5) Where the holder of a manufacturer's licence manufactures or assembles any medicinal product for sale or supply for the purposes of a clinical trial or a medicinal test on animals, and—

- (a) a clinical trial certificate or animal test certificate has been issued and is for the time being in force in respect of that trial or test, and the trial or test is to be carried out in accordance with that certificate, and

(b) the product is so manufactured or assembled as to comply with any requirements of the certificate relating to the products to be administered in the trial or test, then, if the conditions specified in subsection (1) of section 23 of this Act are not fulfilled in relation to the product, that section shall have effect in relation to it as if those conditions were fulfilled.

(6) Without prejudice to subsection (5) of this section, section 23(1) of this Act shall not have effect in relation to the manufacture or assembly of any medicinal product for sale or supply for the purposes of a medicinal test on animals, where the product falls within a class specified in an order made for the purposes of subsection (2)(b) of this section.

(7) For the purposes of sections 31 and 32 of this Act a person shall not be treated as doing anything, or procuring anything to be done, for the purposes of a clinical trial or of a medicinal test on animals if—

- (a) the trial or test is, or is to be, carried out under arrangements to which he is not a party, and
- (b) he has not been informed of those arrangements.

(8) The appropriate Ministers may by order provide—

- (a) that subsection (2) or subsection (4) of section 31 of this Act shall have effect subject to such exemptions (other than those for the time being having effect by virtue of subsections (5) to (8) of that section and subsection (4) of this section) as may be specified in the order;
- (b) that section 32 of this Act shall have effect subject to such exemptions (other than those for the time being having effect by virtue of section 33 of this Act and subsection (4) of this section) as may be so specified.

(9) Any exemption conferred by an order under subsection (8) of this section may be conferred subject to such conditions or limitations as may be specified in the order.

(10) The appropriate Ministers may by order provide that any of the provisions of subsections (5) to (8) of section 31 of this Act, or any of the provisions of section 33 of this Act, or subsection (4) of this section, shall cease to have effect, or shall have effect subject to such exceptions or modifications as may be specified in the order.

(11) No order shall be made under subsection (10) of this section unless a draft of the order has been laid before Parliament and approved by a resolution of each House of Parliament.

Application  
for, and issue  
of, certificate.

36.—(1) Any application for a clinical trial certificate or an animal test certificate shall be made to the licensing authority and shall be made in such form and manner, and shall contain, or be accompanied by, such information, documents, samples and other material, as may be prescribed.

(2) In dealing with any such application, the licensing authority shall have regard in particular to any evidence available to them as to any risks involved in the proposed clinical trial or medicinal test on animals.

(3) Subject to the next following section, the provisions of sections 20 to 22 of this Act shall have effect in relation to applications for clinical trial certificates or animal test certificates, as if in those sections any reference to a licence under this Part of this Act were a reference to such a certificate.

37.—(1) The provisions of sections 31, 32, 34 and 36 of this Act shall have effect subject to the following provisions of this section.

PART II  
Transitional  
provisions as  
to clinical trials  
and medicinal  
tests on  
animals.

(2) The restrictions imposed by sections 31 and 32 of this Act do not apply to anything done before the first appointed day, and the restrictions imposed by section 34 of this Act do not apply where the substance or article in question was administered before that day.

(3) Where, in the course of a series of investigations carried out during a period ending on the first appointed day,—

- (a) medicinal products of a particular description have been administered by way of a clinical trial, or
- (b) substances or articles have been administered by way of a medicinal test on animals,

the restrictions imposed by section 31 or section 32 of this Act do not apply to anything done in relation to medicinal products of that description or (as the case may be) in relation to similar substances or articles for the purpose of continuing that series of investigations, if it is done on or after the first appointed day but before such date as may be appointed for the purposes of this section by an order made by the Ministers.

(4) If, on an application for a clinical trial certificate or an animal test certificate which is made before the date appointed for the purposes of this section, it is proved to the reasonable satisfaction of the licensing authority that—

- (a) medicinal products of a description specified in the application were administered by way of a clinical trial or (as the case may be) substances or articles so specified were administered by way of a medicinal test on animals in the course of a series of investigations as mentioned in subsection (3) of this section, and
- (b) that series of investigations was in progress immediately before the first appointed day, and
- (c) the certificate is required for the purpose of continuing the series,

the applicant shall be entitled to the issue of a certificate such as will enable the series to be continued and completed within a reasonable time after the date appointed for the purposes of this section.

(5) Section 36(3) of this Act shall not have effect in relation to any application for a certificate as being a certificate to which the applicant is entitled by virtue of subsection (4) of this

section; but the provisions of section 27 of this Act shall have effect in relation to any such application, as if—

- (a) any reference in that section to a licence of right were a reference to such a certificate;
- (b) for the reference in subsection (2)(a) of that section to the grounds of refusal therein mentioned there were substituted a reference to the grounds that the conditions specified in subsection (4) of this section have not been fulfilled in relation to the application; and
- (c) in subsection (6) of that section the reference to sections 25 and 26 of this Act were a reference to subsection (4) of this section;

and for the purposes of the application of those provisions in accordance with this subsection the relevant date, in relation to any matters specified in the application, shall be the date appointed for the purposes of this section.

Duration and  
renewal of  
certificate.

38.—(1) Subject to the following provisions of this section, every clinical trial certificate or animal test certificate, unless previously renewed or revoked, shall expire at the end of the period of two years from the date on which it was issued or the date as from which it was last renewed, as the case may be, or at the end of such shorter period from that date as may be specified in the certificate as issued or last renewed.

(2) Any such certificate, if it has not been revoked, may, on the application of the holder of the certificate, be renewed by the licensing authority for a further period of two years from the date on which it would otherwise expire or such shorter period from that date as the licensing authority may determine.

(3) Subsections (1) and (2) of section 36 of this Act shall have effect in relation to applications for the renewal of such certificates as they have effect in relation to applications for the issue of such certificates.

(4) On an application for the renewal of such a certificate the licensing authority—

- (a) may renew the certificate, with or without modifications, for such a further period as is mentioned in subsection (2) of this section, or
- (b) may issue to the applicant a new clinical trial certificate or animal test certificate containing such provisions as the licensing authority consider appropriate, or
- (c) if, having regard to the provisions of this Act, they consider it necessary or expedient to do so, may refuse to renew the certificate or to issue a new certificate.

(5) In relation to any such application the provisions of subsections (2) to (5) of section 20, and of sections 21 and 22, of

this Act shall have effect as if in those provisions any reference to refusing a licence under this Part of this Act included a reference to refusing to renew a clinical trial certificate or animal test certificate and any reference to granting such a licence included a reference to renewing such a certificate.

(6) Every application for the grant or renewal of a clinical trial certificate or animal test certificate shall, unless it otherwise expressly provides, be taken to be an application for the grant or renewal of the certificate for the full period of two years mentioned in subsection (1) or subsection (2) of this section, as the case may be; and in any provisions of section 21 or section 22 of this Act as applied by the last preceding subsection any reference to the grant or renewal of a certificate otherwise than in accordance with the application shall be construed accordingly.

(7) Where an application for the renewal of such a certificate has been duly made—

- (a) the certificate shall not cease to be in force by virtue of the preceding provisions of this section before the licensing authority have determined the application, and
- (b) if by an interim order made under section 107(3)(a) of this Act the operation of the decision of the licensing authority on the application is suspended, the certificate shall not cease to be in force by virtue of those provisions so long as the operation of the decision continues to be suspended by the order.

39.—(1) Subject to the following provisions of this section, the licensing authority may suspend, for such period as the authority may determine, a clinical trial certificate or animal test certificate, or may revoke, or vary the provisions of, any such certificate. Suspension,  
revocation or  
variation of  
certificate.

(2) The powers conferred by this section shall not be exercisable by the licensing authority except on one or more of the following grounds, that is to say—

- (a) that the matters stated in the application on which the certificate was issued were false or incomplete in a material particular;
- (b) that any of the provisions of the certificate has to a material extent been contravened;
- (c) that medicinal products of any description to which the certificate relates, as sold, supplied, exported, imported, manufactured or assembled for the purposes of the clinical trial or medicinal test on animals to which it relates, fail to a material extent to correspond to the characteristics by reference to which the certificate was issued;

(d) that the holder of the certificate has without reasonable excuse failed to comply with a requirement imposed on him under section 44(2) of this Act to furnish information to the licensing authority with respect to any substances or articles to which the certificate relates;

(e) that any such substances or articles can no longer be regarded as substances or articles which can safely be administered for the purposes of the clinical trial or medicinal test on animals to which the certificate relates;

(f) that the specification and standards to which any such substances or articles are manufactured can no longer be regarded as satisfactory.

(3) The provisions of section 29 of, and Schedule 2 to, this Act shall have effect in relation to a clinical trial certificate or animal test certificate as they have effect in relation to a product licence, as if in paragraph 1 of that Schedule the reference to paragraph (g) or paragraph (h) of section 28(3) of this Act were a reference to paragraph (e) or paragraph (f) of subsection (2) of this section.

(4) Without prejudice to any power exercisable by virtue of the preceding provisions of this section, the licensing authority may, on the application of the holder of a clinical trial certificate or animal test certificate, vary the provisions of the certificate in accordance with any proposals contained in the application, if they are satisfied that the variation will not adversely affect the safety, quality or efficacy of medicinal products of any description to which the certificate relates.

#### *Medicated animal feeding stuffs*

General provisions relating to medicated animal feeding stuffs.

40.—(1) No person shall, in the course of a business carried on by him, sell, offer for sale, supply or export, or procure the sale, supply or exportation or the manufacture for sale, supply or exportation of, any animal feeding stuff in which a medicinal product has been incorporated, unless—

(a) a product licence or animal test certificate (whether held by him or by another person) is for the time being in force which contains provisions relating to the incorporation of medicinal products in animal feeding stuffs, and the licence or certificate, and those provisions in particular, are applicable to medicinal products of that description, and the product was incorporated in accordance with the licence or certificate, or

(b) the medicinal product was incorporated in the animal feeding stuff in accordance with a prescription given by a veterinary surgeon or veterinary practitioner for the treatment of a particular animal or herd to which the feeding stuff is to be fed and which is under the care of that veterinary surgeon or veterinary practitioner.

(2) No person shall import any animal feeding stuff in which a medicinal product has been incorporated unless the conditions specified in paragraph (a) or paragraph (b) of the preceding subsection are fulfilled.

(3) No person shall, in the course of a business carried on by him, incorporate a medicinal product of any description in any animal feeding stuff unless—

(a) a product licence or animal test certificate (whether held by him or by another person) is for the time being in force which contains provisions relating to the incorporation of medicinal products in animal feeding stuffs, and the licence or certificate, and those provisions in particular, are applicable to medicinal products of that description, and the product is incorporated in accordance with the licence or certificate, or

(b) the medicinal product is incorporated in the animal feeding stuff in accordance with a prescription given by a veterinary surgeon or veterinary practitioner for the treatment of a particular animal or herd to which the feeding stuff is to be fed and which is under the care of that veterinary surgeon or veterinary practitioner.

41.—(1) The provisions of section 40 of this Act shall have effect subject to the following provisions of this section.

(2) The restrictions imposed by that section do not apply to anything done before the first appointed day.

(3) The restrictions imposed by subsection (1) of that section do not apply to anything done on or after the first appointed day in relation to any animal feeding stuff in which a medicinal product of any description has been incorporated, and the restrictions imposed by subsection (3) of that section do not apply to anything done on or after that day which consists of incorporating a medicinal product of any description in any animal feeding stuff, if (in either case) it is done—

(a) before the date on which, by virtue of one or more orders under section 17 of this Act, section 16(2) of this Act ceases to have any effect in relation to medicinal products of that description, or

Transitional provisions as to restrictions under s. 40.

## PART III

(2) Any exemption conferred by an order under the preceding subsection may be conferred subject to such conditions or limitations as may be specified in the order.

(3) The appropriate Ministers may by order provide that subsection (1)(b) or subsection (2) of section 55 of this Act shall cease to have effect, or shall have effect subject to such exceptions or modifications as may be specified in the order.

(4) No order shall be made under subsection (3) of this section unless a draft of the order has been laid before Parliament and approved by a resolution of each House of Parliament.

*Additional provisions*

Medicinal products on prescription only.

58.—(1) The appropriate Ministers may by order specify descriptions or classes of medicinal products for the purposes of this section; and, in relation to any description or class so specified, the order shall state which of the following, that is to say—

- (a) doctors,
- (b) dentists, and
- (c) veterinary surgeons and veterinary practitioners,

are to be appropriate practitioners for the purposes of this section.

(2) Subject to the following provisions of this section—

- (a) no person shall sell by retail, or supply in circumstances corresponding to retail sale, a medicinal product of a description, or falling within a class, specified in an order under this section except in accordance with a prescription given by an appropriate practitioner; and
- (b) no person shall administer (otherwise than to himself) any such medicinal product unless he is an appropriate practitioner or a person acting in accordance with the directions of an appropriate practitioner.

(3) Subsection (2)(a) of this section shall not apply—

- (a) to the sale or supply of a medicinal product to a patient of his by a doctor or dentist who is an appropriate practitioner, or
- (b) to the sale or supply of a medicinal product, for administration to an animal or herd under his care, by a veterinary surgeon or veterinary practitioner who is an appropriate practitioner.

(4) Without prejudice to the last preceding subsection, any order made by the appropriate Ministers for the purposes of this section may provide—

- (a) that paragraph (a) or paragraph (b) of subsection (2) of this section, or both those paragraphs, shall have

effect subject to such exemptions as may be specified in the order;

- (b) that, for the purpose of paragraph (a) of that subsection, a medicinal product shall not be taken to be sold or supplied in accordance with a prescription given by an appropriate practitioner unless such conditions as are prescribed by the order are fulfilled.

(5) Any exemption conferred by an order in accordance with subsection (4)(a) of this section may be conferred subject to such conditions or limitations as may be specified in the order.

(6) Before making an order under this section the appropriate Ministers shall consult the appropriate committee, or, if for the time being there is no such committee, shall consult the Commission.

59.—(1) The following provisions of this section shall have effect where an order under section 58 of this Act is made so as to apply to all medicinal products which fall within a class specified in the order and are of a description in respect of which the following conditions are fulfilled, that is to say, that—

Special provisions in relation to new medicinal products.

- (a) medicinal products of that description were not effectively on the market in the United Kingdom immediately before the first appointed day;
- (b) a product licence granted under Part II of this Act (whether before, on or after the date on which the order comes into operation) applies to medicinal products of that description (whether it also applies to medicinal products of any other description or not); and
- (c) before the grant of that licence, no product licence had been granted which was applicable to medicinal products of that description.

(2) Where such an order is made in accordance with the preceding subsection—

- (a) the restrictions imposed by section 58(2) of this Act shall not apply by virtue of the order to medicinal products of any description except during a period beginning with the date which, in relation to medicinal products of that description, is the relevant date and of such duration from that date as may be specified in the order;
- (b) in section 58(4)(a) of this Act the reference to exemptions specified in the order shall, in relation to that order, be construed as including a reference to any

exemption specified in a direction given by the appropriate Ministers and relating to medicinal products of a particular description specified in that direction.

(3) In subsection (2)(a) of this section "the relevant date", in relation to medicinal products of any description to which an order made in accordance with subsection (1) of this section applies, means the date on which the order comes into operation, or the date on which the product licence applicable to medicinal products of that description (as mentioned in subsection (1)(b) of this section) comes into operation, whichever is the later.

Restricted sale,  
supply and  
administration  
of certain  
medicinal  
products.

60.—(1) Subject to the following provisions of this section, regulations made by the appropriate Ministers may provide that no person shall sell by retail, or supply in circumstances corresponding to retail sale, a medicinal product of a description specified in the regulations, or falling within a class so specified, unless—

(a) he is a practitioner holding a certificate issued for the purposes of this section by the appropriate Ministers in respect of medicinal products of that description or falling within that class, or a person acting in accordance with the directions of such a practitioner, and the product is so sold or supplied for the purpose of being administered in accordance with the directions of that practitioner, or

(b) he is a person lawfully conducting a retail pharmacy business and the product is so sold or supplied in accordance with a prescription given by such a practitioner.

(2) Any regulations made under this section may provide that no person shall administer (otherwise than to himself) a medicinal product of a description specified in the regulations, or falling within a class so specified, unless he is such a practitioner as is mentioned in subsection (1)(a) of this section or a person acting in accordance with the directions of such a practitioner.

(3) The powers conferred by the preceding subsections shall not be exercisable in respect of medicinal products of a particular description, or falling within a particular class, except where it appears to the appropriate Ministers that the sale by retail, or supply in circumstances corresponding to retail sale, or the administration, of such products requires specialised knowledge on the part of the practitioner by whom or under whose directions they are sold, supplied or administered.

(4) Any regulations made under this section in respect of a particular description or class of medicinal products may specify

the qualifications and experience which an applicant for a certificate in respect of that description or class of medicinal products must have, and may provide for the appointment of a committee to advise the appropriate Ministers, in such cases as may be prescribed by or determined in accordance with the regulations, with respect to the grant, renewal, suspension and revocation of such certificates.

(5) Any such regulations shall include provision as to the grant, duration, renewal, suspension and revocation of certificates for the purposes of this section, including provision for affording—

(a) to an applicant for the grant or renewal of such a certificate, where the appropriate Ministers propose to refuse to grant or renew it, and

(b) to the holder of such a certificate, where the appropriate Ministers propose to suspend or revoke it,

an opportunity of appearing before, and being heard by, a person appointed for the purpose by the appropriate Ministers or of making representations in writing to those Ministers with respect to that proposal.

(6) Regulations made under this section may provide that, for the purposes of paragraph (b) of subsection (1) of this section, a medicinal product shall not be taken to be sold or supplied in accordance with a prescription as mentioned in that paragraph unless such conditions as are prescribed by the regulations are fulfilled.

(7) Before making any regulations under this section the appropriate Ministers shall consult the appropriate committee, or, if for the time being there is no such committee, shall consult the Commission.

61. The appropriate Ministers may by regulations provide, Special restrictions on persons to be supplied with medicinal products. either in respect of medicinal products generally or in respect of medicinal products of a description or falling within a class specified in the regulations, that, subject to such exceptions as may be so specified, no person—

(a) being the holder of a product licence, or

(b) in the course of business carried on by him and consisting (wholly or partly) of manufacturing medicinal products or of selling medicinal products by way of wholesale dealing,

shall sell or supply any medicinal product to which the regulations apply to any person who does not fall within a class specified in the regulations.

## PART III

Prohibition of sale or supply, or importation, of medicinal products of specified description, or of animal feeding stuffs incorporating such products.

62.—(1) Subject to the following provisions of this section, the appropriate Ministers, where it appears to them to be necessary to do so in the interests of safety, may by order—

- (a) prohibit the sale or supply, or the importation, of medicinal products of any description, or falling within any class, specified in the order, or (in such manner as may appear to them to be sufficient to identify the products in question) designate particular medicinal products and prohibit the sale or supply, or the importation, of those particular products;
- (b) prohibit the sale or supply, or the importation, of animal feeding stuffs in which medicinal products of any description, or falling within any class, specified in the order have been incorporated, or (in such manner as may appear to them to be sufficient to identify the feeding stuffs in question) designate particular animal feeding stuffs in which medicinal products have been incorporated and prohibit the sale or supply, or the importation, of those particular feeding stuffs.

(2) A prohibition imposed by order under this section may be a total prohibition or may be imposed subject to such exceptions as may be specified in the order.

(3) Before making an order under this section the appropriate Ministers, unless in their opinion it is essential to make the order with immediate effect to avoid serious danger to health, whether of human beings or of animals, shall consult the appropriate committee, or if for the time being there is no such committee, shall consult the Commission.

(4) Where an order is made under this section without prior consultation with the appropriate committee or the Commission in accordance with subsection (3) of this section, the prohibition imposed by the order shall not have effect after the end of such period, not exceeding three months from the date on which it comes into operation, as may be specified in the order, but without prejudice to the making of any further order in accordance with the provisions of this section (including this subsection).

(5) If any organisation consulted in pursuance of section 129(6) of this Act with respect to a proposal to make an order under this section have given notice to the appropriate Ministers of their desire to be heard under this subsection, or have made representations in writing to those Ministers with respect to that proposal, then before making the order—

- (a) if the organisation have given notice of their desire to be heard, the appropriate Ministers shall arrange for them to have an opportunity of appearing before, and being heard by, the Commission, or

## PART III

- (b) if they have made representations in writing, the appropriate Ministers shall refer those representations to the Commission,

and, where the organisation have availed themselves of the opportunity of being heard, or after considering the representations, as the case may be, the Commission shall report their findings and conclusions to the appropriate Ministers and those Ministers shall take that report into account in determining whether to make the order.

(6) Subsection (5) of this section shall not have effect where in the opinion of the appropriate Ministers it is essential to make the order with immediate effect as mentioned in subsection (3) of this section.

(7) If an order is made under this section in circumstances where either—

- (a) neither the appropriate committee (if any) nor the Commission have considered the proposal to make the order (whether on being consulted under subsection (3) of this section or, in the case of the Commission, in pursuance of subsection (5) of this section), or
- (b) the order is made contrary to the advice of the Commission or, in a case where the Commission have not, but the appropriate committee have, considered the proposal to make the order, is made contrary to the advice of that committee,

the order shall include a statement of the fact that it has been so made.

63. No person shall—

- (a) add any substance to, or abstract any substance from, a medicinal product so as to affect injuriously the composition of the product, with intent that the product shall be sold or supplied in that state, or
- (b) sell or supply, or offer or expose for sale or supply, or have in his possession for the purpose of sale or supply, any medicinal product whose composition has been injuriously affected by the addition or abstraction of any substance.

Adulteration of medicinal products.

64.—(1) No person shall, to the prejudice to the purchaser, sell any medicinal product which is not of the nature or quality demanded by the purchaser.

Protection of purchasers of medicinal products.

(2) For the purposes of this section the sale of a medicinal product shall not be taken to be otherwise than to the prejudice of the purchaser by reason only that the purchaser buys the product for the purpose of analysis or examination.



## PART III

(3) Subsection (1) of this section shall not be taken to be contravened by reason only that a medicinal product contains some extraneous matter, if it is proved that the presence of that matter was an inevitable consequence of the process of manufacture of the product.

(4) Subsection (1) of this section shall not be taken to be contravened by reason only that a substance has been added to, or abstracted from, the medicinal product, if it is proved that—

- (a) the addition or abstraction was not carried out fraudulently, and did not injuriously affect the composition of the product, and
- (b) the product was sold having attached to it, or to a container or package in which it was sold, a conspicuous notice of adequate size and legibly printed, specifying the substance added or abstracted.

(5) Where a medicinal product is sold or supplied in pursuance of a prescription given by a practitioner, the preceding provisions of this section shall have effect as if—

- (a) in those provisions any reference to sale included a reference to supply and (except as provided by the following paragraph) any reference to the purchaser included a reference to the person (if any) for whom the product was prescribed by the practitioner, and
- (b) in subsection (1) of this section, for the words "demanded by the purchaser", there were substituted the words "specified in the prescription".

Compliance with standards specified in monographs in certain publications.

65.—(1) No person shall, in the course of a business carried on by him,—

- (a) sell a medicinal product which has been demanded by the purchaser by, or by express reference to, a particular name, or
- (b) sell or supply a medicinal product in pursuance of a prescription given by a practitioner in which the product required is described by, or by express reference, to a particular name,

if that name is a name at the head of the relevant monograph and the product does not comply with the standard specified in that monograph.

(2) No person shall, in the course of a business carried on by him, sell or supply a medicinal product which, in the course of that business, has been offered or exposed for sale and has been so offered or exposed for sale by, or by express reference to, a particular name, if that name is a name at the head of the relevant monograph and the product does not comply with

## PART III

(3) Where a medicinal product is sold or supplied in the circumstances specified in subsection (1) or subsection (2) of this section, and the name in question is the name, not of the product itself, but of an active ingredient of the product, then for the purposes of the subsection in question the product shall be taken not to comply with the standard specified in the relevant monograph if, in so far as it consists of that ingredient, it does not comply with the standard so specified.

(4) Subject to subsection (7) of this section, in this section "publication" means one of the following, that is to say, the British Pharmacopoeia, the British Pharmaceutical Codex, the British Veterinary Codex and any compendium published under Part VII of this Act; "the relevant monograph", in relation to the sale or supply of a medicinal product which has been demanded, described in a prescription, or offered or exposed for sale, by or by express reference to a particular name,—

- (a) if, together with that name, there was specified a particular edition of a particular publication, means the monograph (if any) headed by that name in that edition of that publication, or, if there is no such monograph in that edition, means the appropriate current monograph (if any) headed by that name;
- (b) if, together with that name, there was specified a particular publication, but not a particular edition of that publication, means the monograph (if any) headed by that name in the current edition of that publication, or, if there is no such monograph in that edition, means the appropriate current monograph (if any) headed by that name, or, in default of such a monograph, means the monograph headed by that name in the latest edition of the specified publication which contained a monograph so headed;

- (c) if no publication was specified together with that name, means the appropriate current monograph (if any);

and "current" means current at the time when the medicinal product in question is demanded, described in a prescription, or offered or exposed for sale, as mentioned in subsection (1) or subsection (2) of this section.

(5) In this section "the appropriate current monograph", in relation to a particular name, means—

- (a) the monograph (if any) headed by that name in the current edition of the British Pharmacopoeia, or
- (b) if there is no such monograph, then the monograph (if any) headed by that name in the current edition of a compendium published under Part VII of this Act, or

## PART III

(c) if there is no such monograph, then the monograph (if any) headed by that name in the current edition of the British Pharmaceutical Codex or the British Veterinary Codex.

(6) Subject to subsection (8) of this section, for the purposes of this section an edition of a publication—

(a) if it is the current edition of that publication, shall be taken as it is for the time being in force (that is to say, together with any amendments, additions and deletions made to it up to the time referred to in subsection (4) of this section), or

(b) if it is an edition previous to the current edition of that publication, shall be taken as it was immediately before the time when it was superseded by a subsequent edition of that publication (that is to say, together with any amendments, additions and deletions made to it up to that time),

and any monograph in an edition of a publication shall be construed in accordance with any general monograph or notice or any appendix, note or other explanatory material which is contained in that edition and is applicable to that monograph, and any reference in this section to compliance with the standard specified in a monograph shall be construed accordingly.

(7) In relation to any time on or after the date on which, by notice published in the Gazette by or on behalf of the Health Ministers, it is declared that the European Pharmacopoeia prepared in pursuance of the Convention in that behalf done at Strasbourg on 22nd July 1964 is to have effect for the purposes of this section, subsections (1) and (2) of this section shall have effect as if, after the words "that name is", in each place where those words occur, there were inserted the words "or is an approved synonym for," subsection (4) of this section shall have effect as if, before the words "the British Pharmacopoeia", there were inserted the words "the European Pharmacopoeia", and after the words "headed by that name", in each place where those words occur, there were inserted the words "or by a name for which it is an approved synonym", and subsection (5) of this section shall have effect as if for paragraph (a) of that subsection there were substituted the following paragraphs:—

"(a) the monograph (if any) headed by that name, or by a name for which it is an approved synonym, in the current edition of the European Pharmacopoeia, or

(aa) if there is no such monograph, then the monograph (if any) headed by that name in the current edition of the British Pharmacopoeia, or"

## PART III

(8) For the purposes of this section, an edition of the European Pharmacopoeia—

(a) if it is the current edition of that Pharmacopoeia at the time in question, shall be taken as it is for the time being in force in the United Kingdom (that is to say, together with any amendments, additions and deletions made to it which, by notice published as mentioned in subsection (7) of this section before the time referred to in subsection (4) of this section, have been declared to have effect for the purposes of this section), and

(b) if it is an edition previous to the current edition of that Pharmacopoeia, shall be taken as it was immediately before the time when it was superseded by a subsequent edition of that Pharmacopoeia in force in the United Kingdom (that is to say, together with any amendments, additions and deletions made to it which, by notice so published before that time, had been declared so to have effect),

and a name shall be taken to be an approved synonym for a name at the head of a monograph in the European Pharmacopoeia if, by a notice so published and not withdrawn by any subsequent notice so published, it has been declared to be approved by the Medicines Commission as a synonym for that name.

66.—(1) The appropriate Ministers may by regulations prescribe such requirements as they may consider necessary or expedient with respect to any of the following matters, that is to say—

(a) the manner in which, or persons under whose supervision, medicinal products may be prepared or may be dispensed;

(b) the amount of space to be provided in any premises for persons preparing or dispensing medicinal products, the separation of any such space from the remainder of the premises, and the facilities to be provided in any premises for such persons;

(c) the amount of space to be provided in any premises for the sale or supply of medicinal products;

(d) the accommodation (including the amount of space) to be provided in any premises for members of the public to whom medicinal products are sold or supplied or for whom medicinal products are being prepared or assembled;

(e) the amount of space to be provided in any premises for the storage of medicinal products;

(f) the safekeeping of medicinal products;

Further powers to regulate dealings with medicinal products.

- (g) the disposal of medicinal products which have become unusable or otherwise unwanted;
- (h) precautions to be observed before medicinal products are sold or supplied;
- (i) the keeping of records relating to the sale or supply of medicinal products;
- (j) the supply of medicinal products distributed as samples;
- (k) sanitation, cleanliness, temperature, humidity or other factors relating to the risks of deterioration or contamination in connection with the manufacture, storage, transportation, sale or supply of medicinal products;
- (l) the construction, location and use of automatic machines for the sale of medicinal products.

(2) Without prejudice to the generality of the preceding subsection, regulations made under subsection (1) of this section may prescribe requirements in respect of—

- (a) the construction, lay-out, drainage, equipment, maintenance, ventilation, lighting and water supply of premises at or from which medicinal products are manufactured, stored, transported, sold or supplied;
- (b) the disposal of refuse at or from any such premises; and
- (c) any apparatus, equipment, furnishings or utensils used at any such premises.

#### *Offences, and provision for disqualification*

67.—(1) The following provisions of this section shall have effect subject to sections 121 and 122 of this Act.

(2) Any person who contravenes any of the following provisions of this Part of this Act, that is to say, sections 52, 58, 63, 64 and 65, or who contravenes any regulations made under section 60 or section 61 or any order made under section 62 of this Act, shall be guilty of an offence.

(3) Where a medicinal product is sold, supplied or imported in contravention of an order made under section 62 of this Act, any person who, otherwise than for the purpose of performing or exercising a duty or power imposed or conferred by or under this Act or any other enactment, is in possession of the medicinal product, knowing or having reasonable cause to suspect that it was sold, supplied or imported in contravention of an order made under section 62 of this Act, shall be guilty of an offence.

(4) Any person guilty of an offence under subsection (2) or subsection (3) of this section shall be liable—

- (a) on summary conviction, to a fine not exceeding £400;
- (b) on conviction on indictment, to a fine or to imprisonment for a term not exceeding two years or to both.

(5) Any person who contravenes section 53 or section 54(1) or an order made under section 54(2) of this Act shall be guilty of an offence and liable on summary conviction to a fine not exceeding £100.

(6) Any regulations made under section 66 of this Act may provide that any person who contravenes the regulations shall be guilty of an offence and liable on summary conviction to a fine not exceeding £400 or such lesser sum as may be specified in the regulations.

68.—(1) Where in proceedings brought by an enforcement authority a person is convicted of an offence under section 67(6) of this Act in respect of any premises used for carrying on a retail pharmacy business, then on the application of that authority the court by or before which he was convicted may (subject to the following provisions of this section) make an order disqualifying him from using those premises for the purposes of such a business for such period, not exceeding two years, as may be specified in the order.

Disqualification on conviction of certain offences.

(2) The court shall not make an order under this section disqualifying a person in respect of any premises unless the court thinks it expedient to do so having regard—

- (a) to the gravity of the offence of which he has been convicted as mentioned in the preceding subsection, or
- (b) to the unsatisfactory nature of the premises, or
- (c) to any offences under section 67(6) of this Act of which he has previously been convicted.

(3) No order under this section shall be made against a person on the application of an enforcement authority unless the authority have, not less than fourteen days before the date of the hearing, given him notice in writing of their intention to apply for such an order to be made against him.

(4) If, while an order under this section disqualifying a person in respect of any premises is in force, the premises are used for the purposes of a retail pharmacy business carried on by him, he shall be guilty of an offence and liable on summary conviction to a fine not exceeding £400.

(5) Subject to the next following subsection, at any time after the end of the period of six months from the date on which an

ART III

order under this section comes into force, the person to whom the order relates may apply to the court by which the order was made to revoke the order or to vary it by reducing the period of disqualification.

(6) On any application made under subsection (5) of this section the court may revoke or vary the order as mentioned in that subsection if it thinks it proper to do so having regard to all the circumstances of the case, including in particular the conduct of the applicant and any improvement in the state of the premises to which the order relates; but, if on any such application the court refuses to revoke or vary the order, no further application made by the applicant under that subsection shall be entertained if it is made within three months from the date of the refusal.

(7) The court to which an application under subsection (5) of this section is made shall have power to order the applicant to pay the whole or any part of the costs of the application.

(8) In the application of this section to Scotland, for references to an enforcement authority and to costs there shall be substituted respectively references to the procurator fiscal and to expenses.

#### PART IV

##### PHARMACIES

###### *Persons lawfully conducting retail pharmacy business*

general  
visions.

69.—(1) Subject to the provisions of any order made under section 73 of this Act, a person carrying on a retail pharmacy business shall be taken to be a person lawfully conducting such a business if, not being disqualified by virtue of section 80 of this Act,—

- (a) that person (or, if the business is carried on by a partnership, each, or, in Scotland, one or more, of the partners) is a pharmacist and the conditions specified in section 70 of this Act are fulfilled in relation to the business, or
- (b) that person is a body corporate and the conditions specified in section 71 of this Act are fulfilled in relation to the business, or
- (c) that person is a representative of a pharmacist (as defined by section 72 of this Act) and the conditions specified in subsection (2) of that section are fulfilled in relation to him and in relation to the business and the period applicable in accordance with subsection (3) of that section has not expired.

PART IV

(2) For the purposes of the application of this Part of this Act to a business which—

- (a) is or is to be carried on in one or more separate or distinct parts (but not the whole) of a building, whether it is or is to be also carried on elsewhere or not, or
- (b) so far as concerns the retail sale of medicinal products, or the supply of such products in circumstances corresponding to retail sale, is or is to be carried on in one or more separate or distinct parts (but not the whole) of a building, whether it is or is to be carried on elsewhere or not,

each such part of that building shall be taken to be separate premises.

(3) In this Part of this Act—

“the appointed day” means such day as the Ministers may by order appoint for the purposes of this Part of this Act;

“the board”, in relation to a body corporate, means the body of persons controlling the body corporate, by whatever name called;

“the Council” means the Council of the Pharmaceutical Society;

“the registrar” in relation to Great Britain means the person appointed under section 1 of the Pharmacy Act 1954 c. 61. 1954 as registrar for the purposes of that Act, and in relation to Northern Ireland means the person appointed under section 8(1) of the Pharmacy and Poisons Act 1925 c. 8 (Northern Ireland) 1925 as registrar for the purposes of (N.I.) that Act;

“the Statutory Committee” in relation to Great Britain means the committee appointed under section 7 of the Pharmacy Act 1954, and in relation to Northern Ireland means the committee appointed under section 12 of the Medicines, Pharmacy and Poisons Act (Northern Ireland) 1945. 1945 c. 9 (N.I.).

70.—(1) Subject to the next following subsection, the conditions referred to in section 69(1)(a) of this Act are that, carried on by at all premises where the business is carried on and medicinal individual pharmacist or products, other than medicinal products on a general sale list, by partners, are sold by retail—

- (a) the business, so far as concerns the retail sale at those premises of medicinal products (whether they are medicinal products on a general sale list or not), or

## TEXTO 2

"Medicines Act 1968, Guidance notes on Applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trials Exemptions; Department of Health & Social Security, Her Majesty's Stationary Office ".

Procedimiento aplicable, para la solicitud de los certificados C.T.C. y C.T.X., por la Orden de medicamentos (SI 1981, No. 164) de 1981: "Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981, No. 164)".

Medicines Act 1968

**Guidance Notes on  
Applications for  
Clinical Trials Certificates  
and Clinical Trial Exemptions**

MEDICINES ACT 1968  
GUIDANCE NOTES ON APPLICATIONS FOR CLINICAL TRIAL CERTIFICATES AND  
CLINICAL TRIAL EXEMPTIONS  
CONTENTS REVISED JUNE 1984

SECTION 1 - Introduction, standard provisions, documentation and the defining criteria and requirements. - pages 2-12.

SECTION 2 - Information to be included in an application - pages 13-24.

|                    |                                                                                             |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| PART I             | ANNEX 1 - MLA 202 Application form                                                          |
|                    | ANNEX 2 - Introduction and background                                                       |
| PART II            | ANNEX 3 - Chemistry of the drug substance .                                                 |
| Pharmaceutical     | (including data on metabolism)                                                              |
| Data               |                                                                                             |
|                    | 4 - The finished product                                                                    |
|                    | 5 - Manufacture of the dosage form                                                          |
|                    | 6 - Quality control of the dosage form                                                      |
|                    | 7 - Development pharmaceuticals (including dissolution testing and analytical Development). |
|                    | 8 - Stability of the dosage form (including data on containers)                             |
|                    | 9 - Sterilisation procedures                                                                |
| PART III           | ANNEX 10 - Pharmacology                                                                     |
| Experimental and   | 11 - Pharmacokinetics                                                                       |
| Biological Studies | 12 - Animal toxicology (including special routes)                                           |
|                    | 13 - Mutagenicity studies                                                                   |
|                    | 14 - Carcinogenicity studies                                                                |
|                    | 15 - Reproduction studies                                                                   |

## SECTION 1 - INTRODUCTION, DOCUMENTATION, AND THE DEFINING CRITERIA AND REQUIREMENTS

### 1. BACKGROUND

- 1.1 The general arrangements in relation to clinical trials are explained in the "Guide to the licensing system" (MAL 1).
- 1.2 A company wishing to obtain a clinical trial certificate (CTC) should apply as outlined in these notes.
- 1.3 The Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981 No 164) came into operation on 11 March 1981 and provides the statutory basis for a new scheme under which companies may secure exemption (CTX) from the need for a CTC. This scheme is explained in MAL 62.

A company wishing to obtain a CTC for its own reasons is able to apply in the usual way and a company which is refused an exemption is at liberty to apply for a CTC in the knowledge that its application will then ordinarily be referred to the Committee on Safety of Medicines (or Committee on Dental and Surgical Materials) and the usual opportunities for hearing and representations will exist.

It should be noted that the data requirements as outlined in these guidelines, are identical for clinical trial exemptions and clinical trial certificates. However for an exemption only a summary of the raw data is required. Detailed administrative requirements for clinical trial exemptions are outlined in MAL 62.

### 2. INTRODUCTION

- 2.1 "Clinical Trials" means an investigation or a series of investigations consisting of the administration of one or more medicinal products of a particular description by one or more doctors or dentists to one or more of their patients, where there is evidence that medicinal products of that description have effects which may be beneficial to the patient or patients in question, for the purpose of ascertaining what effects, beneficial or harmful, the products have.



3.2 There are special provisions for clinical trials using products covered by product licences and for clinical trials initiated by practitioners. These are explained in leaflets MAL 32 and MAL 31 respectively, obtainable on request.

3.3 The Act does not specify who should hold a clinical trial certificate. Application is usually made by the manufacturer or importer of the product to be used, or the person arranging the trial.

#### 4. WHERE TO APPLY

4.1 Applications for clinical trial certificates and exemptions should be sent to:

Department of Health and Social Security  
Market Towers  
1 Nine Elms Lane  
Vauxhall  
LONDON SW8 5NQ

Telephone number: 01.720.2188

4.2 All applications should be accompanied by an explanatory letter. Resubmissions should quote the original CTC or CTX number.

4.3 A copy of any additional data sent to professional staff should also be supplied to the registration department at the above address.

#### 5. CONDITIONS ATTACHING TO CERTIFICATES

All certificates are subject to the relevant provisions in the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations which are reproduced on the next page. For conditions attaching to clinical trial exemptions see MAL 62.

2. Where the medicinal product to which the clinical trial certificate relates is to be administered by or under the direction of a doctor or dentist who has not been named in the application for that certificate or where it is intended that there shall be a change of the doctor or dentist so named, the certificate holder shall seek the approval of the Licensing Authority and for this purpose shall notify the Licensing Authority in writing of the name, address and qualifications of the doctor or dentist in question.

3. In the event of any doctor or dentist ceasing to participate in the clinical trial in respect of which the clinical trial certificate has been issued, the certificate holder shall as soon as is reasonably possible inform the Licensing Authority and shall give the reason for such cessation.

6.6 Before any administration of the medicinal product to which the clinical trial certificate relates takes place, the certificate holder shall communicate the provisions of that certificate to each and every doctor or dentist who, in the course of the clinical trial in respect of which that certificate has been issued, is to administer or to direct the administration of that medicinal product.

## 7. DOCUMENTATION

Details of the content of applications for clinical trial certificates are dealt with in Section 2, but the following general points should be observed in all cases.

### 7.1 Presentation

All data submitted in support of an application must be suitably bound or stapled. Every page, including reprints, diagrams, tables and other data should be serially numbered, with a separate series for each volume of the submission.

Applicants are particularly asked to ensure that the method of reproduction used, such as photostat or xerographic copying, should be such as to secure legible presentation of the text and of relevant

This is a general guide only. Initial scrutiny may lead to a request for further copies if required. For written and oral representations 23 copies of any written material should be submitted.

Whilst experimental, biological or human data will not normally be required for constituents listed in current, recent and acceptable pharmacopoeias, or previously the subject of a recent new drug application, licence holders are reminded that such data might be required by the Licensing Authority should there be cause to suspect any therapeutic problem relating to quality, safety or efficacy.

Abridged applications for drug substances in use before November 1976 should contain data according to the principles given in MAL 58, for the issue of reviewed licences, unless the drug substance has already been the subject of Review.

Similar criteria to those outlined above for new drug substances may apply where a new excipient or a new route of administration for an excipient is proposed.

### 7.3 Repetition of documentation

There may be cases where large sections of information submitted in support of an application are relevant to simultaneous applications for different formulations where much of the supporting data are common to both (eg oral and parenteral formulations of the same 'new drug' substance). The basic data which are common (eg chemistry and toxicology) should not be duplicated; they should be given in full in one application and cross referenced in the other.

### 7.4 Multiple applications

7.4.1 In general, a separate application is required for each separate medicinal product. A composite application may, however, be made in respect of:

- (a) Two or more products with the same pharmaceutical form and which -
  - i. contain the same active constituent in different strengths

or

### 8.1 Biological Substances

A leaflet "Additional Notes for Guidance - Biological Medicinal Products" (MAL 41) is available from the Department and should be read in conjunction with these notes whenever an application is made relating to a product consisting of or including biological substances. The application should follow the general pattern set out in SECTION 2 but the technical content should be modified to include any additional requirements of MAL 41.

### 8.2 Products containing Herbal Ingredients

Special considerations also apply to products containing herbal ingredients and these are set out in the leaflet MAL 39 obtainable from the Department on request.

### 8.3 Intra - uterine Contraceptive Devices

See MAL 61 leaflet obtainable from the Department on request.

### 8.4 Contact Lens Fluids

See MAL 53 leaflet obtainable from the Department on request.

## 9. ABRIDGED APPLICATIONS - DEFINING CRITERIA AND REQUIREMENTS

The following provides guidance on the circumstances under which certain parts may be omitted from an application.

This is a general guide and is not comprehensive.

If in doubt, applicants are advised to seek advice from the Licensing Secretariat.

|                                               |   |   |             |      |     |     |        |     |
|-----------------------------------------------|---|---|-------------|------|-----|-----|--------|-----|
| Part                                          | I | - | Application | From | MLA | 202 | (Annex | 1), |
| <u>Introduction and Background (Annex 2).</u> |   |   |             |      |     |     |        |     |

Required in all cases.

(iv) New mixtures

Information may be required on the toxicity of the new combination of substances although if two substances are commonly used together in clinical practice this may not be necessary.

(v) Little known substances which are not widely used and are poorly documented in the literature. Information in this section may be required before a CTC can be considered.

Not normally - (vi) Well-established pharmacopoeial substances to be used by required for the normal route in standard dosage.

(vii) Substances which have previously been the subject of a 'new drug' application for the same route and dosage.

Studies in Humans

There is no requirement for studies in humans but any studies on normal volunteers should be presented.

## SECTION 2 - INFORMATION TO BE INCLUDED IN APPLICATIONS

This section indicates the information which is required in support of a clinical trial certificate application and the order in which the data should be arranged.

Annexes of comments on each section give guidance on the type of information required for that section.

Each application should include summaries of a) preclinical/clinical data and (b) chemistry and pharmacy - neither of which should normally be more than 30 sides in length.

Summaries of chemistry and pharmacy are not normally required for abridged applications, except for major abridged applications (if in doubt, consult the Licensing Authority).

Applications should be divided and bound separately as follows:-

Part I - Application Form MLA 202 and clinical trial protocols (Annex 1).

Introduction and background (Annex 2)

Part II - Pharmaceutical Data (Annexes 3-9) )

) Parts II and III to be bound separately including

Part III - Experimental and

) Part I as preface in each volume.

Biological Studies (Annexes 10-15))

With the exception of the Application Form and Part I there is no difference between product licence applications and clinical trial certificate applications with respect to the order in which data is presented and the type of information required under each heading. The quantity of information and amount of detail however will be different according to the type of trial proposed and the nature of the product to be tested and Parts II and III of the following notes in section 2 give guidelines in this respect.

Clinical trials have been divided into two stages to facilitate the conduct of early trials to enable companies to decide as quickly as possible whether further development of a drug is justified. The lines of demarcation between

## Part II - Pharmaceutical Data

### Chemistry of the Drug Substance (Annex 3)

This section deals with new drug substances not previously licensed for sale or clinical trial in the UK and with drug substances which may not be adequately controlled by a pharmacopoeial monograph.

#### 1. Identity of Material

Complete headings 1.1 and 1.2 as in Annex 3(1). Application for a British Approved name is not normally required at clinical trial stage.

#### 2. Manufacture

An account of the manufacture is required using the headings set out as in Annex 3(2).

##### 2.2 Description of the Process

Indicate the scale of manufacture e.g. laboratory scale, pilot, full production scale. Where a process is still under development allowances can be made for minor modifications in the manufacturing process during the course of the clinical trial provided that adequate assurances are given under this heading and under 2.3 that the quality of the material produced does not differ significantly.

Changes in the actual synthetic route must however be notified to the Department through the variations procedure once a clinical trial certificate has been issued.

##### 2.3 Quality Control during Synthesis

At the early stages of development of a synthetic process there may be insufficient accumulated data from which to set definite specifications at the time of application. In these cases actual results should be given for the batches so far manufactured and an

set definite specification limits. However, as full an account as possible should be given under headings 4.1 to 4.3 (Annex 3) with particular emphasis on the way in which consistency of impurity profiles will be controlled if more than one batch of material is to be used in the trial.

## 5 . Specification

This heading is required in full in all cases where a specification has been established. It is appreciated that, at the clinical trial stage, the testing limits which are set may only be tentative and an indication should be given where this is the case. In cases where it has not been possible to establish a specification, and where the proposed clinical trial is small a certificate can be applied for to cover a single batch of material. In such cases heading 5 should give the complete testing protocol and results obtained for that batch of material, and an undertaking should be included that other batches will not be released for the trials without prior agreement of the licensing authority. This agreement may be obtained either by supplying batch analyses for subsequent batches which are to be used, or by defining suitable limits for the specification.

## 6. Batch Analyses

Information is required as set out in Annex 3(6). It is particularly important to identify material used for toxicity testing (6.1) and to explain apparent anomalies in any of the results (6.2).

## 7. Stability

For substances at a relatively early stage of development information available at the time of application may be limited. However, there should be sufficient evidence to establish the inherent characteristics of the material e.g. thermolabile, photosensitive, unstable in solution or in the presence of moisture etc.

## 8. Metabolism

Where data on metabolism and radioactive labelling studies are reported under Part III, they should be completed as set out in Annex 3(8).



control may be necessary when formulations are prepared on the laboratory scale.

### 3. Finished product specification

Where this has been established a definitive specification should be given for the material to be used in the trials.

If insufficient batches of the product have been manufactured to finalise a specification, tentative limits can be given, to be revised in the light of further experience. In cases where the product is at a very early stage of development eg when only a single batch of the product has been prepared, the certificate application can cover a single batch of the dosage form, providing that comprehensive batch analysis is supplied and an undertaking is given that no further batches will be released for the trial without prior agreement of the licensing authority.

## Development Pharmaceuticals (including Dissolution Testing and Analytical Development) (Annex 7)

This section is relevant to and must be completed for all applications even where the active constituent is a well known chemical entity.

### 1. Product Development

The formulations for early clinical trials on new drug substances are often extremely simple and much of the section will not apply. Any relevant information should however be given under the appropriate headings.

Where the purpose of the trial is to investigate the efficacy of a new dosage form, eg a controlled release tablet, capsule or injection, it may be important to complete this section in detail.

#### In Vitro Release Studies

Any in vitro tests which have been carried out should be described.

### PART III - Experimental and Biological Studies

Applications for clinical trial certificates will usually contain less detailed information than a product licence application. The degree of flexibility employed in determining requirements is governed entirely by the nature of the product and the proposed clinical trials.

#### 1. Pharmacology (Annex 10)

STAGE 1 - Investigation into the general pharmacology of the drug will have been done, the main pharmacological actions of the drug will be known and normally therefore a pharmacological rationale for the development of the drug should be provided.

STAGE 2 - Usually the same information is required for clinical trial certificates and product licences.

#### 2. Pharmacokinetics (Annex 11)

STAGE 1 - Preliminary animal pharmacokinetic studies should have been carried out. Usually this will have required development of either a chemical method specific for the drug itself or the preparation of the radio-labelled molecule (the position of the label being designed so that it is likely to be included in as many as possible of foreseeable metabolites). Such assay methodology would, wherever possible, have been applied to the species treated in the toxicity tests so that results can be viewed in proper perspective. Where specific quantitative methods of assay or radio-isotopic methods have not been applied, reasons should be given. The quality and extent of the pharmacokinetic data provided will depend upon the nature of the proposed clinical trial.

STAGE 2 - A knowledge of pharmacokinetics in man is not demanded but if studies in normal volunteers have been undertaken the results should be given. A detailed description of drug metabolism is often not possible when applying for a clinical trial certificate but any information available at the time of application should be presented.

therapeutic indications for the drug and the likely duration of treatment in man.

#### 5. Carcinogenicity studies (Annex 14)

STAGE 1 - Carcinogenicity testing will not be required unless the results of mutagenicity tests are unsatisfactory or unless there is serious reason to be suspicious of the drug:

- a. because of its structure;
- b. because of the structure of its likely metabolites in man;
- c. because of factors relating to its pharmacokinetic behaviour, particularly in regard to residues of the drug or its metabolites in tissues;
- d. because of histopathological features seen during repeated dose toxicity testing.

STAGE 2 - Carcinogenicity testing will not be required unless long term (ie more than 1 year) studies are proposed; in such cases carcinogenicity testing should be completed and evaluated before exposure of patients continues beyond one year. However, as with STAGE 1 studies, there might be additional circumstances in which carcinogenicity testing would be required.

It is recommended that carcinogenicity testing prior to clinical trials of over one year's duration be carried out in two species.

#### 6. Reproduction studies (Annex 15)

STAGE 1 - No teratology studies will be required provided that women of child bearing potential are excluded. Fertility studies would not have to be carried out before STAGE 1 since a potential for irreversible impairment of fertility could be detected in toxicological studies.

STAGE 2 - If women of child bearing potential are to be studied then teratology studies in two species should be provided.

MEDICINES ACTS 1968 AND 1971  
APPLICATION FOR CLINICAL TRIAL CERTIFICATES

FORM MLA 202  
(Revised 1984)  
Page 1

PART I

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|------------------------------------------|-------|-------------------------|-------|
| 1. Name of Product or designation by which the supplier identifies it:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 2. Full name and address of proposed certificate holder:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 3. Trading style to be shown on certificate if different from above:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 4. Role of proposed certificate holder:<br><br>(please tick in appropriate box(es))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | (i) to sell or supply the product<br>(ii) to procure its sale or supply<br>(iii) to procure its manufacture or assembly for sale or supply<br>(iv) to import it. |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 5. Applicants own reference number:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 6. Details of earlier applications:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 7. Scientific Evidence: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 40%;">(i) Chemistry Pharmacy</td><td style="width: 10%; text-align: center;">Pages</td></tr><tr><td>(ii) Experimental and Biological Studies</td><td style="text-align: center;">Pages</td></tr><tr><td>(iii) Studies in Humans</td><td style="text-align: center;">Pages</td></tr></table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  | (i) Chemistry Pharmacy | Pages | (ii) Experimental and Biological Studies | Pages | (iii) Studies in Humans | Pages |
| (i) Chemistry Pharmacy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Pages                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| (ii) Experimental and Biological Studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pages                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| (iii) Studies in Humans                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Pages                                                                                                        |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 8. Number of pages of trial particulars - Part II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                              | Give number of pages in Part II                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| 9. I/We apply for the issue of a clinical trial certificate to the proposed certificate holder named above in respect of the product(s) to which the product and trial particulars on page 2 refer and in accordance with the other particulars annexed the said certificate to be for a period of <u>two years</u> and subject to the following provisions:<br><br>9.1. All the Standard Provisions applicable to Clinical Trial Certificates under regulations for the time being in force under Section 47 of The Medicines Act 1968.<br><br>9.2. The specification of the constituents and of the finished product shall be in accordance with the information contained in or furnished in connection with the application.<br><br>9.3. The product is to be manufactured only in accordance with the method set out in the application or furnished in connection with it.<br><br>9.4. No material information has been omitted (within the knowledge of this signatory). |                                                                                                              |                                                                                                                                                                  |                        |       |                                          |       |                         |       |
| Date .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                              | Signature .....<br>State capacity in which signed                                                                                                                |                        |       |                                          |       |                         |       |

|   |   |
|---|---|
| D | 1 |
|---|---|

[illegible][illegible]

- 1) Each constituent should be described under a) its approved name or monograph name; or b) where there is no approved or monograph name, the non-proprietary designation or other descriptive appellation by which it can be readily identified; or c) a laboratory code. Please enter constituent as actual substance included in the formulation, eg. as salt not base where applicable.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference column.
- 3) Where quantity is expressed as a percentage please insert WW, WV, etc. as appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 4) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 10.02 MG will suffice.
- 5) Please photocopy page if more space for constituents is required.

(Official use only)

|   |   |
|---|---|
| B | i |
|---|---|

[illegible]

□

5. Proposed dosage range to be used for the trial(s).  
(Details to be given on individual protocols).

(Official use only)

[illegible]

6. Name(s) of manufacturer(s) of the dosage form and site(s) of manufacture:

Applicants signature:

(Official use only)

|   |   |
|---|---|
| H | 1 |
|---|---|

|  |  |  |  |   |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  | / |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|--|

1

8. Description of essential processes in the manufacture:

9. Finished Product Specification:

CLINICAL TRIAL PROTOCOLS

## 1. Indications:

The proposed therapeutic indications in which the drug is to be studied.

## 2. Patient selection:

Number of patients to be studied at each centre. Criteria for accepting patients into the study. Criteria for withdrawing patients from the study.

## 3. Exclusions:

Circumstances in which patients would be excluded from the study.

## 4. Dosage:

The daily dosage regimen and the maximum total daily dose in mg/day. If more than one dosage regimen is to be studied or if dosage regimen is weekly or monthly this should be made clear.

## 5. Duration:

The maximum duration exposure to the test drug during the study. It is also desirable to know the total body load of drug in mg to which the patient will be exposed.

## 6. Monitoring:

(a) Specific proposals for monitoring of patients during course of study to establish, first, efficacy and second, safety, of the product. Monitoring for safety should be designed bearing in mind the pattern of toxicity in animal studies ie more extensive monitoring should be conducted with relation to the system showing target animal toxicity.

(b) Frequency of monitoring provision should be made to obtain pre-treatment data for safety & efficacy monitoring.

## 7. Trial Design:

The design of the trial ie open study, random double-blind study, double blind crossover, etc; and whether matching placebos or matching standard drugs are to be used for comparison or whether "double dummy" technique is to be used.

## 8. Control Products:

Describe any control products (including placebos) to be used for comparison. In the case of products covered by PLs give the name and licence number; in all other cases give the active ingredients & quantities & state the manufacturer. Full details to be given under Annex 4.

## 9. Investigator(s):

The name, qualifications and addresses of the proposed investigators if these are known. The investigators may be chosen & this information supplied at a later stage if companies wish to await a decision in principle on their applications before approaching investigators. Proposed investigators should not be named unless they have already been approached by the applicant and have agreed to participate.

Applicants reference number (as on page 1)

Applicants signature .....



## ANNEX 2

### INTRODUCTION

#### 1. BACKGROUND

A brief description of the rationale for the product, its relationship to other dosage forms of the same drug substance and any relevant information on marketing or clinical trials in other Member States of the EC community and other overseas countries should be given under this heading including reasons for refusal or revocation of marketing authorisation in another country.

The technical aspects of the development of the product will be given under Annex 7.

#### 2. PERSONS INVOLVED IN THE MANUFACTURE OF THE FINISHED PRODUCT AND ITS DISTRIBUTION IN THE UK

(Information to be included in appropriate sections of MLA 202)

##### 2.1 Manufacturer(s) and Assembler(s)

The name and address of each place at which each stage of the manufacture and assembly takes place indicating briefly the manufacturing and/or assembly operations involved.

##### 2.2 Arrangements for storage

A brief outline of the arrangements made for storage of the product by the proposed certificate holder or on his behalf and the address of each place of such storage, where this has been finalized.

##### 2.3 Importer

The name and address of the actual importer if this is other than the certificate holder.

## ANNEX 3

### CHEMISTRY OF THE DRUG SUBSTANCE (including data on metabolism)

This section deals with new drug substances not previously licensed in the UK and with drug substances prepared by routes of synthesis which may not be adequately controlled by a pharmacopoeial monograph.

#### 1. IDENTITY OF MATERIAL

This section deals with the identity, nomenclature and chemical structure of the drug substance which is the subject of the application. Only brief details of physical characteristics are required here, as full details and proof of structure are required later.

##### 1.1 Nomenclature

- British Approved Names (BAN)  
International Non-Proprietary Name (INN)  
US Adopted Name (USAN)  
Laboratory Code(s)  
Chemical Name(s)  
Other Names (eg Proprietary)  
List of names against the appropriate headings, indicating where there is no name, or the heading is not applicable.
- An application for the British Approved Name should be made, if none exists, for an active ingredient which is the subject of a product licence application, to  
The British Pharmacopoeia Commission,  
Market Towers  
1, Nine Elms Lane  
Vauxhall  
London SW8 5NQ  
Telephone: 01-720-9844-8

The description of the process should indicate the scale of manufacture. It is often helpful if an indication of the yield produced at each stage is given.

The description must be complete ie alternative steps or alternative solvents should not be given without a clear indication of the circumstances under which alternatives will be used. If alternative methods and reagents for synthesis are to be used, evidence may be required to show that the quality of the material produced by each method does not differ significantly.

## 2.3 Quality Control during Synthesis

### 2.3.1 Starting Materials

Describe the analytical controls which are applied to ensure that the starting materials used, and any reagents which make a significant contribution to the molecular formula are correctly identified and are of a satisfactory quality.

Indicate the criteria for accepting or rejecting batches of these materials. The control of starting materials should be designed to detect isomeric or other impurities which are potentially reactive and could be carried through to the final product of the synthesis.

### 2.3.2 Intermediate Control

Describe the quality control checks which are carried out at each stage of the process and on the isolated intermediates. A statement of the analytical method and criteria for acceptance should be given for each stage.

## 3. DEVELOPMENT CHEMISTRY

This section should indicate the research and development programme which has been undertaken on the drug substance to investigate the chemical and physico-chemical properties. The findings described in this section should

### 3.2 Physico-Chemical Characteristics

Information set out under the relevant headings below should cover aspects of physico-chemical characteristics which have been investigated, whether or not they are included in the specification.

#### 3.2.1 Solubility

Give solubility in water, acid, alkali, chloroform and other relevant solvents. Where possible numerical values for the solubility should be given.

#### 3.2.2 Physical Characteristics

Indicate whether the substance is crystalline, amorphous, etc and give, where relevant, information on particle size, solvation, melting point, or boiling point etc.

#### 3.2.3 Polymorphism

Where relevant the presence of polymorphic forms and the methods of detection and control should be discussed, or their absence confirmed.

#### 3.2.4 pKa and pH values

Where relevant the pKa value of the drug substance and the pH in solution should be given. In the case of a salt, this information for the corresponding base or acid should be given.

#### 3.2.5 Other Characteristics

Any other relevant information should be given.

### 3.3 Analytical Development

Any critical aspects of analytical development relevant to the specification should be mentioned. The discussion here should highlight any unusual aspects of the tests for identity,

impurities, the exact identities of which may be unknown. In describing several different chromatographic methods which have been used to detect impurities, a tabulation of results is often helpful.

#### 4.2.1 Chromatography

Description of chromatographic methods (PC, TLC, GLC, HPLC, etc) must include information on:

Sensitivity and limits of detection for the methods.

Separation of potential impurities eg Rf values. Note: Where relative Rf values are given state the actual Rf value of the reference sample.

Actual loadings of samples and potential impurities onto the paper, plate, column, etc.

Method of detection or visualisation of results.

Methods of quantifying results      Visual evidence of chromatographs should be supplied.

Photographic or diagrammatic representations of paper chromatography and TLC plates are acceptable. These help to show the shape and size of the spots obtained under laboratory conditions and to illustrate that separation of spots is satisfactory when Rf values are close. For Column Chromatography, GLC and HPLC copies of the actual chromatographs should be included.

#### 4.2.2 Other Methods

Where other methods have been used to detect impurities, eg chemical methods, spectroscopy or atomic absorption for trace elements, these should be described and where appropriate details should be supplied on the sensitivity and specificity of the methods used.

#### 5.1.4 Purity tests:

Chromatography, ash level, heavy metals, trace elements (eg those used as catalysts.) residual solvents, moisture.

#### 5.1.5 Assays:

An assay method which is sufficiently specific and sensitive to be useful. For complex molecules two or more assay methods which measure different chemical groups in the molecule may be appropriate.

Note: If alternative assay methods are included in the specification it is important to explain the criteria for selecting one method rather than the other.

### 5.2 Analytical Methods

Information is required on the analytical procedures for each test included in the specification. Where standard pharmacopoeial methods are used or where the analytical procedure is fully described in some other document submitted by the applicant (eg a Manual or previous application) reference to the relevant document is all that is required.

### 5.3 Reference Standard

Where the specification involves the use of a Reference Standard for the drug substance a full characterisation of that standard with spectra and analytical results should be given. Details should be given of the development of the Reference Standard eg number of batches originally examined, special processing or recrystallisation carried out.

If this is used as a control in a chromatographic test, it may be important that visual evidence of the impurity profile is included in the application either here or under the impurity section.

## 7. STABILITY REPORTS

This section refers to stability tests on the drug substance; information likely to be required on the stability of formulated products (i.e. dosage form) is given in Annex 7. The stability tests on the bulk chemical should be designed to determine the inherent stability characteristics of the molecule. The findings should be reflected in the formulation work on the dosage form (see Development Pharmaceuticals - Annex 7).

### 7.1 Batches Examined

The number of batches with the batch numbers.

### 7.2 Conditions of Storage

Give the temperatures, humidity, acidity, alkalinity and light conditions etc., which were used to assess the stability of the compound, with details of the length of time of storage. Details of the container should also be given.

### 7.3 Analytical Methods

Describe the analytical control procedures used to monitor the stability of the product. Where these are the same as in the specification, reference to the relevant section can be made. Where other methods have been used these should be described in full. In all cases there should be a discussion of the analytical methods with evidence to show that they are suitable and sufficiently sensitive to detect deterioration of a stated kind.

### 7.4 Results Obtained

The results of the tests carried out on samples during the stability trials must be given in detail and should preferably be tabulated. The levels and (where possible) identity of degradation products should be given.

A summary and discussion of the results should be included. The discussion should cover such aspects as:

Where the information given under Annex 12 is extensive it need not be reproduced here in full. A summary may be given but this must include details of analytical techniques and information on the labelled material used. A cross reference to the Section containing the full data should then be made.

### 8.3 Synthesis of Labelled Compounds

Where labelled compound(s) have been used an outline of the synthesis of the labelled compound should be given. Information on the specification and radioactive stability of the material should also be supplied.



## THE FINISHED PRODUCT

This section must include an adequate description of the product together with its complete formula. It must include all excipients, colours, flavours, preservatives etc and any constituents intended to be ingested or otherwise administered to the patient eg capsule shells.

### 1. DESCRIPTION

The physical characteristics of the product should be described and include, where appropriate:-

Shape, size, superficial marking for identification purposes; colour, odour, taste, consistency, type of tablet coating (e.g. delayed release, enteric, film, sugar etc).

When describing a liquid preparation it should be clearly stated whether this is in the form of a solution, suspension or emulsion.

### 2. COMPLETE FORMULA

This should be set out as a list and the active constituents separated from the other constituents.

#### 2.1 Constituents

It is important in stating the composition of the dosage form to identify the constituent accurately by name and therefore the following rules should be adopted:-

If the constituent is the subject of a Ph Eur or BP monograph the name in English from the head of the monograph must be used; otherwise use:

The International Non-Proprietary Name (INN) or British Approved Name where such exists. (If the INN and BAN differ, both should be given); or

### 2.3 Overage

The inclusion of an overage normally applies only to active constituents, preservatives etc.

Where an overage is included it must be stated whether this is intended to cover losses during manufacture, loss of potency on storage or both.

Reference should be made to other sections of the application which include information relevant to the need for an overage. (Development pharmaceuticals Annex 7 or Stability Annex 8).

## 3 CONTAINERS

A brief description of the type of containers to be used should be given and an indication of the proposed pack sizes which the licence is required to cover, for example, amber glass bottles containing 50 or 100 tablets fitted with polypropylene cap.

Full details are given later in Annex 8.

## 4 FORMULATION USED IN CLINICAL TRIALS AND/OR BIOAVAILABILITY STUDIES

If the formulations used in the reported studies were identical to those given under 1.2 this should be stated and the formulae need not be repeated.

Otherwise it should be set out as in 2 above.

## ANNEX 5

### MANUFACTURE OF THE DOSAGE FORM

This section covers the manufacture and assembly of the finished product as it will be supplied for the purposes covered by the application.

#### 1. MANUFACTURING FORMULA

The (proposed) batch size should be stated giving the actual manufacturing formula with quantities of all substances used. The quantities of some excipients, eg those used in tablet coating need only be given in approximate terms. Substances which are removed in the course of manufacture should be included.

Indicate whether full scale manufacture has taken place.

#### 2 MANUFACTURING PROCESS

##### 2.1 UK Manufacturers

A description of all the stages involved in the manufacture of the dosage form is required. This should include sufficient detail to cover the essential points, such as steps in the process which involve comminution of the active constituent, fluid media used in moist granulation procedures; drying processes; temperatures used, (eg in preparation of ointments), sterilisation conditions and procedures.

##### 2.2 Overseas Manufacturers

Where manufacture of the product takes place overseas and especially where a sterile product is involved a full account of the manufacturing process should be given.

## ANNEX 6

### QUALITY CONTROL OF THE DOSAGE FORM

This section must give a complete account of the tests which will be carried out routinely on each batch of the product and its constituents and must state the specifications with which any sample would be expected to comply.

NOTE: Where a product contains any active constituent that is a biological substance (as defined in the Compendium of Licensing Requirements for certain Biological Products) the relevant additional information as set out in MAL 41 must be included.

#### 1. SPECIFICATIONS OF CONSTITUENTS

For both active and other constituents a full specification must be supplied covering all the necessary chemical, physical and microbiological parameters.

##### 1.1 Constituents in a Pharmacopoeia

###### a) Active Constituents

The source of the active constituent(s) should be named. Where the active constituent is the subject of a BP monograph and evidence is provided that the drug manufacturers have contributed to the establishment of such a monograph then reference to the BP monograph will generally be considered sufficient for the chemical control of that drug. Otherwise the applicant must provide, or arrange to have provided, directly to the Licensing Authority full details of the synthesis and control of the active constituent as explained in Annex 3. If data are sent direct to the Licensing Authority they will be held in confidence and referred to only with written authority from the drug manufacturer. In either case an adequate in-house specification including analytical methods is required.

The data required is explained in Annex 3.

Data may be sent direct to the Licensing Authority if the drug manufacturer so wishes, in which case they will be held in confidence and referred to only with written authority from that drug manufacturer.

b) Other Constituents

A full description and details of the specification is required with details of the analytical methods.

## 2. IN-PROCESS CONTROL

Any controls, both physical and chemical, which are applied to the product during manufacture should be specified giving limits or criteria of acceptance, and analytical methods.

Include any tests carried out prior to analysis of the finished product eg test on tablet cores prior to coating.

This is particularly important where the full finished product specification tests are not routinely carried out on the final product prior to release for marketing.

## 3. FINISHED PRODUCT SPECIFICATION

A list of tests which will be carried out should be given and the limits or criteria of acceptance for each test stated as established during development (See Annex 7). Full details of analytical methods should be supplied.

Where a product tends to be unstable it is permissible to establish separate release and check specifications.

The release specification gives the criteria for acceptance for each batch at the time of manufacture.

## ANNEX 7

### DEVELOPMENT PHARMACEUTICS (including Dissolution Testing and Analytical Development)

This section applies to all formulations and is intended to describe the work which has been carried out in support of the relevance of the Finished Product Specification for the intended shelf life. This is especially important for those applications having limited stability data.

#### 1. PRODUCT DEVELOPMENT

The applicant is asked to describe the development work which has been carried out to establish that the proposed formulation(s) is satisfactory for the purpose specified in the application. It is expected that the applicant will be able to justify the inclusion of each constituent in the formulation.

Because of the great variety in drug substance and dosage forms these guidelines are not rigid requirements but illustrations of the type of information which has been found useful in establishing the quality of a finished product. It is often helpful also to discuss formulations that have failed, as well as those considered to be satisfactory.

##### 1.1 Active Constituent

- a) Compatibility of the active constituent with any excipients used.
- b) Physical characteristics of the active constituent eg whether bulk density or crystal form have created special formulation problems.
- c) Particle Size control where this is necessary, eg for bioavailability, for satisfactory uniformity of content in low dosage tablets, for use in preparations for the eye, for stability in suspension systems.

b) Oral Solid Dosage Forms

(i) Dissolution Tests - General

Dissolution tests should be performed during development, and during stability testing on stored samples.

A dissolution test may be required in the finished product specification where it has been shown to be necessary to control possible variation from batch to batch. This may be related to one or more of the physicochemical properties of the active constituent, formulation and manufacturing process.

A dissolution test must be performed on the first five consecutive production scale batches as part of routine quality control where consideration of the above factors suggests that such variation may arise. If it is shown that no variation has occurred in these batches and further production batches are shown to be satisfactory in all aspects, routine dissolution testing will not be required provided there is no change in the manufacturing process.

(ii) Dissolution tests in the Finished Product Specification

For special formulations, such as controlled release or sustained-release preparations, a dissolution test is required in the finished product specification. It is particularly important to show that adequate development studies have been performed to establish the dissolution test as a suitable control test.

Poor absorption - evidence from the literature that the absolute bioavailability of the drug is poor (eg digoxin) as judged by iv administration, where possible, or by other criteria.

(iii) Dissolution Tests - Test Methods

Where a product licence application refers to a preparation with a British Pharmacopoeia monograph including a dissolution test, the application should contain data using this test, and the test should be included in the Finished Product Specification.

Where there is no official compendial test, the equipment specified in the current British Pharmacopoeia or USP (rotating basket or paddle methods) should be used with aqueous media at suitable physiological pH.

Where the applicant proposes to use other fixed-volume dissolution test equipment, data should be submitted to demonstrate that the test is discriminatory eg by comparison with results obtained using the official compendial method and equipment.

Where low drug solubility prevents the use of fixed-volume compendial dissolution equipment, other test equipment may be used eg a defined flow-cell procedure. Full details of such procedure must be provided. Where such a test is included, the Finished Product Specification should include information on how the performance of the equipment is to be routinely monitored (eg use of dissolution calibrators).



## 2. ANALYTICAL DEVELOPMENT AND VALIDATION

Data should be presented to show repeatability, reproducibility and accuracy of the methods used.

### 2.1 Quality control

The analytical methods and assay procedures selected for routine control of the formulation should be discussed. This should include evidence to show the validity of the methods which are used e.g. standard error of assay methods, results of single-tablet assays to show uniformity of content etc Copies of spectra or GLC traces should be provided where these are used for assay or identification purposes.

The emphasis here should be on demonstrating that the proposed specifications and methods are adequate to ensure batch-to-batch uniformity of the product.

### 2.2 Stability Testing

The methods used must be shown to indicate stability both qualitatively and quantitatively.

### 2.3 Results of Batch Analysis

The results of recent, representative batches of the dosage form which have been manufactured as described in the application should be given. Where results from more than one batch are available, the results should preferably be tabulated. And quantified. Statements such as 'complies' are not acceptable; numerical data must be given wherever possible. The details should include:

Date of manufacture

Batch size and number

Place of manufacture

Results of analytical tests

## ANNEX 8

### STABILITY OF THE DOSAGE FORM (including data on containers)

Evidence is required to demonstrate that the proposed formulation is stable for the purposes covered by the clinical trials certificate application and that it will meet the finished product (check) specification throughout its shelf life. The design of stability studies and the type of tests carried out must be decided according to the nature of the product and the known stability characteristics of its constituents, taking into account the type of packaging and the proposed shelf life.

#### 1. BATCHES EXAMINED

The number of batches, size of batches and batch reference numbers should be stated. Any difference in formulation between the formula proposed for marketing and that used in the stability study should be stated. Any overage(s) in the stability batches should be stated.

At least two batches of any formulation should be placed on test. These should be made preferably with different batches of the active constituent(s). If the licence application covers different sources of active constituent(s), with different physical or chemical bulk specification, this should be reflected in the stability study.

Where very minor changes have been made between batches made experimentally and on a production scale, data on the earlier experimental material may also be used.

#### 2. CONDITIONS AND DURATION OF STORAGE TESTING

The time, temperature, humidity, light conditions, etc under which the product was tested must be stated. Testing under a variety of environmental conditions of temperature and relative humidity, as indicated below, will provide the data which enable proposals to be made on suitable storage warnings on the pack and carton labels, pack insert (if any), and the data sheet (if applicable).

### 3.1 Type of Container

Where the nature of the containers is critical to the stability and satisfactory storage of the product it is important that the information under this heading is given in adequate detail. In some cases information may also be required on the tests which are applied to ensure suitability and batch-to-batch uniformity of the containers and closures. For example, this will always be required for injection solutions in plastic containers and for non-injectable liquid and semi-solid preparations in plastic containers.

Details of the container should include, where applicable,

Fabric of container ie the type of glass, plastic, composition of strip packaging, etc.

Nature of closures ie details of liners, caps etc

Dosage measurement. Where the container or a component is designed as a dose-measuring device this should be described in detail and information will be required on the accuracy of measurement.

### 3.2 Packaging Inclusions

Any desiccant or other inclusion present in the container and in contact with the product should be stated and the following information given:

#### Description and Composition

It is important that any inclusion should be readily distinguishable from the product by a suitable combination of size/shape/colour/weight/texture to ensure immediate dissimilarity by sight or by touch.

Official compendial or other tests designed to identify impurities in the drug substance used in a formulation may not necessarily be suitable for investigation into degradation products.

Where the likely route of degradation of an active constituent has been identified, suitable chromatographic or other tests to investigate the level of the known degradation product(s) should be supplied. Where the route of degradation is not known, suitable screening, chromatographic or other tests should be applied.

## 5. PARAMETERS TESTED

Both physical and chemical characteristics of the product should be monitored during storage.

### 5.1 Chemical Stability

The stability of the active constituent and any other constituent for which limits are set in the finished product specification should be established.

Where significant interaction with the pack is likely, the effects on the product and on the pack (eg due to leaching of extractibles, or due to sorption of constituents) should be evaluated and the results reported.

### 5.2 Preservative levels and preservative efficacy throughout the claimed shelf life

During development and stability testing, it may be necessary to demonstrate, using suitable antimicrobial challenge tests, the efficacy of the preservative system used. Products containing a preservative system should also be assayed for levels of preservative during the storage tests. An assurance should be provided (where necessary) that on-going data will be generated to show that the product, at the end of the shelf life, is satisfactorily preserved.

The expiry date should be proposed after consideration of all of the available data. If limited data only are available, it may be necessary to apply for a restricted shelf life. This can be extended later by applying for a Variation to the Product Licence with further appropriate data.

## 9 STORAGE CONDITIONS, USER INSTRUCTIONS, AND PHARMACEUTICAL PRECAUTIONS

Details of any recommendations for storage which will be included on the label, packaging, promotional literature, data sheet, packaging insert etc should be given.

Storage instructions should take into account the discussion on results of the storage tests at different temperatures, and any effect of humidity and light.

User instructions on the labels (for the container and package) and in the package insert should give clear directions as to the recommended shelf-life after reconstitution and the conditions of storage of the reconstituted product.

User instructions on the label of a product meant to be diluted should state the recommended diluents and give a shelf life after dilution. Data should be provided on the stability of the diluted product.

For injections which are not to be diluted, a suitable warning should be included on the label, data sheet etc.

Where the product is an injection recommended for dilution for infusion, the application should contain:

Data on compatibility and stability with the recommended range of diluents, and

Data on compatibility with the range of materials (IV infusion containers, giving sets etc) intended to be used in the administration of the product.

## STERILISATION PROCEDURES

In this section are general guidelines for data requirements for sterilisation procedures used in the manufacture of sterile medicinal products. The intention in these guidelines is to set out the criteria for assessing the validity of a chosen process of sterilisation.

In the United Kingdom some aspects of the requirements in these guidelines are controlled by a manufacturer's licence.

Overseas manufacturers may be required to provide additional data which may be submitted in the form of a Master File on Manufacturing Practice.

The sterilisation procedures considered are:

Sterilisation by Steam (including Steam/Air mixtures)

Sterilisation by Filtration

Sterilisation by Dry Heat

Sterilisation by Heating with a Bactericide

Sterilisation by Exposure to Ionising Radiation

Sterilisation by Exposure to Ethylene Oxide Gas

### 1. DEFINITION OF TERMS

These terms are related to the quality assurance of sterile product manufacture.

- 1.1 Equipment Commissioning: This comprises the testing on installation of the equipment and its instrumentation to show compliance with the required performance specifications. It includes the demonstration of general engineering performance and the adequacy of ancillary services.

Equipment commissioning is done on installation and thereafter at each major service or overhaul whether on a routine basis or resulting from a malfunction in use.

as a temperature/time cycle, which can be demonstrated to provide an acceptable level of assurance of sterility.

## 2.2 Equipment and Process Monitoring

The recommendations contained in the current editions of:

(i) The Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice.

and, where appropriate,

(ii) Standards in Respect of Steam Sterilisers for Hospital Use BS 3970 (Parts 1 and 2)

and

(iii) Health Technical Memorandum No. 10:

apply to the equipment and to the monitoring of the process.

## 2.3 Temperature/Time Cycles

Various temperature/time cycles are used; the cycle selected may be dependent on the heat stability of the products and/or containers being sterilised. Normally, pharmacopoeial cycles should be used.

## 2.4 VALIDATION

All Steam Sterilisation cycles must be validated.

### 2.4.1 Physical Validation:

Physical validation comprises the evidence that the relevant combination of temperature and time will be undergone by the product when the process is operated routinely within the established tolerances. This includes evidence that the required heat penetration will be achieved throughout the load. This evidence must be

### 2.5.2 Calculations

- (i) A detailed explanation must be provided of how a specified  $F_0$  value is derived taking into account process development data.
- (ii) The limits of variation allowed for the chosen temperature/time cycle must be specified. This information is required for each size and type of container and for each product loading pattern.
- (iii) The development work should demonstrate the stability of the product within the time and temperature tolerances stated for the cycle.

2.5.3 In general, a minimum  $F_0$  value of 8 minutes should be achieved.

2.5.4 If an  $F_0$  value of less than 8 minutes is proposed, evidence is required to justify the value chosen eg thermal liability of a product or its container. For  $F_0$  values less than 8 minutes, additional rigorous in-process microbial monitoring is required.

## 2.6 Microbiological Monitoring

### 2.6.1 Environmental Monitoring

The recommendations contained in the Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice apply to all procedures.

### 2.6.2 Product Monitoring

- (i) Prior to sterilisation, the manufacturer should monitor the normal pattern of contamination (ie type and numbers) in all products. Action limits should be set.



## APPENDIX TO STERILISATION BY STEAM

### 3. STERILISATION BY STEAM/AIR MIXTURES

#### 3.1 Definition

Sterilisation by steam/air is a process whereby a product is heated in steam under partial pressure in an autoclave, for a prescribed time and temperature combination which can be demonstrated to provide an acceptable level of assurance of sterility.

3.2 Such a steam/air mixture will separate if allowed to remain in non-turbulent conditions.

Turbulence may be generated by -

- (i) circulating fans,
- (ii) spraying water through a cross current of steam
- (iii) pumping water through a heat-exchanger before spraying over the load.

#### 3.3 Guidelines

The guidelines laid down above for sterilisation by steam apply in all respects to steam/air sterilisation processes with the following additions:

##### 3.3.1 Physical validation

The physical validation of this process must provide the following additional information:-

- (i) The coolest spot where temperature sensors should be placed in the chamber.
- (ii) Evidence of repeatability of temperature profiles proving effective turbulence and thus heat transfer.

#### 4.5 Monitoring

4.5.1 Physical Monitoring: A suitable integrity test (bubble point, pressure holding test etc) must be applied to every filter before and after use. A test before use checks for possible defects in the filter or its housing that could be blocked during subsequent filtration. A test after use reveals leaks which may develop during the processing.

4.5.2 Microbiological Monitoring: The total viable count of the liquid to be filtered should be regularly and frequently monitored, as should the pattern of contaminating organisms. Membrane filters with a nominal pore size of 0.2  $\mu$ m can allow the passage of certain micro-organisms such as mycoplasmas.

#### 4.6 General

Prolonged use of filters should be avoided in order to prevent micro-organisms growing through the filter into the sterile liquid. Regular changing of filters or in-line sterilisation is necessary especially in a continuous process.

#### 4.7 Other Filters

Use of filters other than those specified in Section 4.3 above for the sterilisation of liquids may be permitted only in exceptional circumstances which have been validated, justified and approved.

4.7.1 Depth Filters: These are not absolutely retentive and a given rating will retain only 95-99% of bacteria of that size. Depth-filters also shed fibres. Viscous solutions which tend to block membrane filters are commonly passed through pre-filters of this type before being passed through a non-fibre-releasing membrane.

- Health Technical Memorandum No 10

and

- Guide to Good Manufacturing Practice for Sterile Medical Devices and Surgical Products.

apply to the equipment and to the monitoring of the process.

### 5.3 Temperature/Time Cycles

5.3.1 Oven-Heating or Batch-Processing. The current pharmacopoeial temperature/time cycle is applicable as a minimum.

5.3.2 Conventional Turbulent Hot Air/Infra-red Radiation Tunnels: No general recommendations concerning conditions are given since suitable conditions depend on the air flow, the container size, air temperature, dwell time etc.

5.3.3 Laminar Flow Hot Air Tunnels: No general recommendations concerning conditions are given since suitable conditions depend on the air-flow, the container size, the air temperature, the dwell-time, etc.

5.3.2 and 5.3.3 are applied generally to containers; 5.3.1 to containers, raw materials and products.

### 5.4 Validation All dry heat cycles must be validated.

#### 5.4.1 Physical Validation:

- (i) Physical validation comprises the evidence that the desired temperature/time cycle will be undergone by the product or material when the process is operated routinely within the established tolerances.

## 5.5 Environmental Monitoring

The recommendations contained in The Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice apply to all procedures. Additional monitoring of particulate matter in turbulent hot-air and infra-red radiation tunnels may be necessary according to the type of product or material and the dry-heat sterilisation process used.

## 6. STERILISATION BY HEATING WITH A BACTERICIDE

### 6.1 Definition

Sterilisation by heating with a bactericide is a process whereby a product, containing a suitable bactericide, is heated in its final container for a prescribed time and temperature combination which can be demonstrated to provide an acceptable level of assurance of sterility.

### 6.2 Acceptability of the Process

Heating with a bactericide is not generally acceptable as a method of sterilisation for licensed products. Its use must be justified and validated for each product.

### 6.3 Equipment and Process Monitoring

The recommendations in The Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice apply to the equipment and to the monitoring of the process.

### 6.4 Suitable Bactericides

The bactericide and its concentration should be selected on the following grounds:

- 6.4.1 physical and chemical compatibility with the product, container and closure.

containers (ie from the start, middle and end of the filling run) and taken immediately prior to the sterilisation processing. Action limits should be set.

#### 6.8 Lag-Time

Any lag-time between manufacturing, filling and sterilisation should be minimal and should be defined.

### 7. STERILISATION BY EXPOSURE TO IONISING RADIATION

#### 7.1 Definition

Sterilisation by exposure to irradiation is a process whereby a product or material to be sterilised is exposed to a dose of ionising radiation which can be demonstrated to provide an acceptable level of assurance of sterility.

#### 7.2 Irradiation Processes

There are two types of process: Gamma Irradiation and Electron Irradiation.

##### 7.2.1 Gamma Irradiation

Two different processing modes may be employed:

- (i) Batch Mode: The product is arranged at fixed locations around the radiation source.
- (ii) Continuous Mode: An automatic system conveys the product past the radiation-source, along a defined path and at an appropriate speed.

##### 7.2.2 Electron Irradiation

The product is conveyed past a beam of electrons.

Dosimeters should have been calibrated against a standard source on receipt from the supplier and at appropriate intervals thereafter. Calibration curves should be made for each batch of dosimeters using the spectrophotometer employed for routine dosimeter measurements.

Calibration of the dosimeter system at dose rates comparable to those used in processing should be traceable to a recognised Standards Laboratory (eg the NPL in the UK). The dosimeter should always be read at a pre-determined time after irradiation, and at the same time interval as that used in calibration.

## 7.6 Validation

All irradiation sterilisation cycles as applied to a given product must be validated.

However, a dose of 25 kGy (2.5 Mrads) will require physical validation only. Doses of less than 25 kGy (2.5 Mrads) will require both physical and biological validation.

### 7.6.1 Physical Validation

Physical validation is the responsibility of the operator of the radiation facility.

This comprises the evidence that the desired dose of ionising radiation will be delivered to the product when the process is operated within the established tolerances. An appropriate dose mapping exercise must be carried out and the overdose ratio determined. Dose-mapping procedures should take account of the product disposition in relation to the geometry of the radiation source, eg defined loading pattern of product within the package; defined loading pattern of the packages within the package carrier.

### 7.7.2 Electron Machines

- (i) Routine control must include continuous recording of current, energy, scan width and conveyor speed.
- (ii) In the event of plant malfunction, there should be a means of identifying the packages being irradiated at that time.
- (iii) The dose should be checked regularly by attaching dosimeters to products at the place furthest from the beam. The choice of dosimeter and frequency of their use must be justified.

### 7.7.3 Radiation Indicators

Radiation indicators are used to differentiate processed from unprocessed material.

## 7.8 Microbiological Monitoring

Microbiological monitoring is the responsibility of the manufacturer and is generally undertaken to assess compliance with the relevant recommendations of the current Guide to Good Manufacturing Practice for Sterile Medical Devices and Surgical Products. It will include environmental monitoring and pre-irradiation monitoring and is applicable to products and multi-component assemblies.

Microbiological monitoring will include environmental monitoring and pre-irradiation monitoring of the product. For product monitoring, action limits must be set. Additional microbiological monitoring must be performed on a product receiving a radiation dose of less than 25 kGy (2.5 Mrads).

## 7.9 Sterility Testing

Where adequate validation studies are presented and the finished product is irradiated (NOT A COMPONENT PART FOLLOWED BY ASEPTIC ASSEMBLY), it may be possible to omit routine sterility testing.

(i) Gas Concentration

The gas may be used either undiluted or in a mixture with an inert gas.

The ethylene oxide gas concentration is varied by varying the pressure. It must be demonstrated that an adequate concentration is maintained within the chamber throughout the cycle.

It must also be demonstrated that the gas is distributed uniformly throughout the chamber.

Gas concentration should be monitored preferably by suitable detectors, or, if this is not feasible, indirectly by pressure measurements.

(ii) Temperature

Adequate monitoring is required.

(iii) Relative Humidity

Correct relative humidity is essential to the process. This may be achieved by "pre-conditioning" the load in a high-humidity (50-90% r.h.) atmosphere outside the chamber, by applying humidification within the chamber before exposure to ethylene oxide, by adding moisture as steam during the gassing cycle or by a combination of these processes. The most effective means of achieving the desired relative humidity is likely to depend on the nature of the product being sterilised. Use of a vacuum stage prior to exposure to ethylene oxide may remove moisture from the load and it may be necessary to re-humidify after evacuation. Very high humidity may reduce the effectiveness of the process; liquid water



when the process is operated routinely within the established tolerances.

#### 8.3.3 Biological Validation

Biological validation comprises evidence that with respect to an appropriate test organism the desired level of assurance of sterility will be achieved in the product or material when the process is operated within the established tolerances.

#### 8.3.4 Test Organism

The test-organism selected must be fully specified and certificated. Details should be supplied of the maintenance of the test-organism and of the preparation and standardisation of the test pieces. Test pieces should have defined performance characteristics and titre. Procedures for the recovery and examination of test-organisms must be supplied. The number of test pieces used should vary according to the size of the chamber.

### 8.4 Microbial Monitoring Pre-sterilisation Monitoring

During routine production, checks should be performed at regular and frequent intervals on the nature and extent of microbial contamination prior to sterilisation in order to demonstrate that the contamination of the product has not changed significantly. Action-limits should be set.

### 8.5 Process Control

8.5.1 The general and particular recommendations of the Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice are applicable.

PHARMACOLOGY

Methods of pharmacological screening will vary with the type of preparation under investigation but the aim should be to establish a pattern of pharmacological activity within the major physiological systems using a variety of experimental models. Data should be reported under the following heading (1-4) in the following species order: Mouse, Rat, Hamster, Guinea Pig, Rabbit, Cat, Dog, Monkey, other animals.

Description of the experimental systems used, species and strain of animal, dose level(s), route(s), and frequency must be given.

1 ACTIONS RELEVANT TO THE PROPOSED THERAPEUTIC USE

- 1.1 Where possible it is desirable to present data that establish the mechanism of the principal pharmacological action.
- 1.2 The validity of the models used should be established where practicable.
- 1.3 Some evidence of pharmacological activity should be demonstrated by proposed clinical routes of administration.
- 1.4 Comparison with other standard drug substances of the same therapeutic class is desirable.
- 1.5 Results should be expressed in quantitative terms (eg dose and time related effects).

2. OTHER ACTIONS DEMONSTRATED OR SOUGHT

- 2.1 These should be classified under systems eg
  - Central Nervous System
  - Autonomic System
  - Cardiovascular System
  - Respiratory System
  - Gastro-intestinal System
  - Other Systems where relevant

## ANNEX 11

### PHARMACOKINETICS

The aim should be to establish the pattern and time course of absorption, distribution, biotransformation and excretion of active drug and as practicable its metabolites in animals and in particular in man. (Studies in man may in certain circumstances be more appropriately reported under human pharmacological studies Annex 15 section 1).

#### 1. DRUG SUBSTANCES SPECIFICATION

- 1.1 When a labelled drug is used, the position of the label in the molecule and the specific activity of the material must be stated.
- 1.2 A method of radiolabelling should normally be chosen in which the radioactive atoms are not easily disengaged from the parent molecules by known metabolic routes. (See Annex 3 Section 8, clear cross referencing to this Section should be made).

In certain circumstances, however, it may be desirable to choose a radioactive form which does lose its label through a specific metabolic reaction, since this could be the simplest way of following such a reaction.

#### 2. METHODS

- 2.1 Data on the levels of drug and metabolites in blood, body fluids, organs and excreta can be obtained by using physical, chemical or biological methods. The details of the methods used, their validity and reproducibility, including the specificity and accuracy should be stated. (A study of the time course of the pharmacodynamic effects of the drug may provide useful additional information).
- 2.2 When using a labelled drug, attention must be given to the fact that the measured label in body fluids may not correspond to that of the unlabelled drug and may include labelled metabolites and conjugates. Attention should be given to the possibility of isotope exchange with endogenous compounds.

adequate to obtain a reasonably complete recovery. Identification or separation of urinary metabolites should be conducted as far as is technically reasonable. Any evidence for enterohepatic recycling of the drug and active metabolites should be presented.

5.7 Analysis of metabolic pathways.

It is appreciated that full analysis is not always technically possible but this should be presented as far as is reasonably practicable to determine.

5.8 Studies conducted in some pregnant animals are desirable to assess to what level of drug and active metabolites the fetus has been exposed. (See Annex 13 Notes for Guidance on Reproduction Studies).

Note: Specific guidelines on bioavailability testing and in vivo testing to establish bioequivalence are given in the Appendix on studies on humans (Annex 14).

Pharmacokinetic studies may be required for new combinations of known substances if the toxicity tests and therapeutic studies indicate that interaction occurs.

ANIMAL TOXICOLOGY

To be reported as single and repeated-dose studies.

1. DRUG SUBSTANCES SPECIFICATION

- 1.1 Whenever more than one batch of active substance is used in repeated-dose toxicity studies this must be stated and each batch identified.
- 1.2 Where possible the drug should have the same pattern of impurities as the product to be marketed. Should the final dosage form be shown to have impurities significantly different either in quantity or quality from those in the test batch then further steps should be taken to ascertain their possible toxicity. Where degradation products occur under conditions of storage, consideration should be given to their possible toxicity, this might be best evaluated initially by an acute toxicity study.
- 1.3 Any excipient used for the first time in the pharmaceutical field should be investigated in a similar manner to an active ingredient.
- 1.4 When the drug is given orally, its physical characteristics, such as particle size, may be important, therefore the physical characteristics and stability of the material used in the repeated-dose toxicity studies should be stated in each case.
- 1.5 When the drug is given in the diet or the drinking water, it should be established that it is stable in that medium.
- 1.6 Wherever meaningful and practicable the drug, in its final pharmaceutical formulation, should be subjected to toxicity testing; an acute study may also be required.
- 1.7 In the case of drug substances in combination the studies should be conducted in such a way as to determine whether or not potentiation or novel toxic effects occur.

## 2.4 Under the heading:

- a. Single-dose studies
- b. Repeated-dose studies subdivided as

sub-acute  
intermediate-term and  
chronic or long-term

Reports should be made in the following order:-

Route of administration ie intravenous, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal, oral, topical, rectal.

In each sub-section reference to results should appear in the following species order:-

Mouse, Rat, Hamster, Guinea Pig, Rabbit, Cat, Dog, Pig, Monkey, other animals.

## 3. SINGLE-DOSE STUDIES

An acute-toxicity test infers a qualitative and quantitative study of the toxic reactions which may result from a single administration of the active substance or substances contained in the proprietary medicinal product, in the proportions and physico-chemical state in which they are present in the actual product.

The acute-toxicity test must be carried out on at least two mammalian species of known strain, except where a case for use of a single species can be justified; and at least two different routes of administration should normally be used; one being identical with or similar to that proposed for use in man and the other ensuring systemic absorption of the substance. If the proposed route of administration to man is intravenous then use of this route alone in animal testing is acceptable.

The purpose of these studies is to obtain information on the toxicity of a product when repeated exposure to it is expected in order that an assessment may be made of the risk resulting from therapeutic administration of the product.

#### 4.1 Duration

The duration of the studies should be determined by the proposed duration of usage in man and the pharmacokinetics of the compound. The following periods of administration are suggested as guidance to correlate the duration of the repeated dose toxicity studies with the proposed duration of human exposure to the drug:

| Intended Duration of<br>Dosing in Man    | Duration of Chronic Toxicity<br>Tests in Animals |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <hr/>                                    | <hr/>                                            |
| Single dose or several<br>doses on 1 day | 14 days                                          |
| Repeated up to 10 days                   | 28 days                                          |
| Repeated up to 30 days                   | 90 days                                          |
| Repeated beyond 30 days                  | 180 days                                         |

When frequent intermittent administration results in a total period of human exposure of more than one month in a period of 1 year, or when retention in the body of a single dose of the drug is prolonged, then the duration of the repeated-dose toxicity studies must be six months.

Generally it is desirable that two tests be performed; one short-term, lasting two to four weeks, the other long-term. The subacute study may be designed in such a way that it acts as a range-finding study for the longer term investigation.

- (b) Normally, three dose levels should be employed. These should relate, at the lowest dose, to the proposed therapeutic daily dose in man; the top dose should be chosen from preliminary dose-ranging studies so that target organ toxicity is revealed. The intermediate dose(s) should be spaced geometrically. These considerations do not necessarily apply when the pharmacodynamic effect by itself will cause toxicity e.g. hypoglycaemia by antidiabetic agents.

Not all drugs can be administered practically in doses that produce target organ toxicity. Under such circumstances, evidence should be produced that the highest possible dose has been given and that the drug has been systemically absorbed.

The rationale on which the dose levels were selected should be indicated.

Adequate control groups should be included in all studies to allow statistically meaningful assessment of any differences caused by treatment.

When the product administered is a pro-drug, its conversion to an active drug should be demonstrated in the species under study.

- (c) Dosing should normally be conducted seven days per week by the proposed routes of administration. If this is not possible, the reason should be given. When the rate of elimination is slow, less frequent administration may be acceptable. A rapid rate of elimination or gastric intolerance may make it necessary to administer the product more than once a day.

If oral dosing is administered by adding drug to the diet it is expected that the amount of drug in the food mix will be modified at regular intervals as necessary in relation to total food intake. An attempt should be made to achieve a constant dosage, in terms of mg/kg/day of drug throughout the study.



The selection of techniques used and the choice of other tests should be appropriate to the current state of knowledge and to the animal species being used. In rodents, if ECG and ophthalmological or other specialized examinations are required, it is acceptable that these are conducted in a limited number of animals at each dose level.

Tabular summaries of the mean(s) for each group should be provided. Full data on all parameters measured should be provided for any animal with a value outside the range of normal for the laboratory in which the estimation was made.

It is desirable that pre-treatment data be obtained from all animals and that repeated measurements are conducted at intervals through the dosage period on an adequate number of animals from each dosed group. However, pre-treatment estimation of all variables in small rodents may not be feasible. The tests performed should not affect the experimental animals in a way which would influence the final interpretation of the toxicity test results. Complete pre-treatment values are not essential if the strain is well-known and there are adequate background data from that particular colony of animals.

Reversibility studies are useful to enable the significance of positive toxicity findings to be assessed. Comparative studies with other standard drugs may be also helpful in the interpretation of any toxicity found.

- 4.5.5 All animals dying during the experiment should be autopsied. A record of the findings should be given and, where possible, the cause of death established. On completion of dosing, a full post-mortem should be carried out on all animals and histopathological examination should be made of: .

- thymus
- trachea
- lungs
- heart
- thyroid
- oesophagus
- stomach
- small intestine (Swiss roll method)
- colon
- liver
- gallbladder
- pancreas
- spleen
- kidneys
- adrenals
- bladder
- prostate
- testes
- ovaries
- uterus
- brain (coronal sections at three levels)
- eyes
- spinal cord

Peculiarities in the distribution of the drug may necessitate further histopathological studies.

The expansive growth of immunology and the recognition of its importance has made it necessary to pay attention to interference with the immunologic system by drugs even when this does not belong to their intended activity. Such an interference may cause undesired side effects (interference with infection; carcinoma). Therefore, it is particularly important to examine the spleen, the thymus and some lymph nodes macroscopically and microscopically at the termination of the toxicity study. These should indicate any effect on the immune system and thus the need for further tests.

novel propellant system is used, this should itself be investigated to the same standard as a new active substance. The studies should normally be conducted by techniques which do not involve whole-body exposure, since this may permit absorption of the drug by other routes, but this technique is sometimes applicable. If whole-body exposure is used, deposition of the drug on the skin, in the pelt, in the upper airways and the amount swallowed should be taken into account in determining the dose administered.

The effectiveness of dosing by this route must be established and attempts should be made to measure the blood level of the drug and, where appropriate, the propellant.

An estimate of the amount of drug trapped on the turbinates in the mouth, swallowed, and that reaching the lower respiratory tract is desirable.

The frequency and the duration of dosing required in these studies is determined by the intended clinical use of the drug.

The metabolic pattern of the drug administered by inhalation may differ from the pattern observed following other routes of administration. It should be determined whether there are any pharmacokinetic or metabolic differences of relevance for the interpretation of the toxicological studies conducted by the inhalational route.

When biotransformation occurs in the lung itself the possibility of enzyme induction should be taken into consideration.

Local effects on the respiratory tract should be studied with respect to ciliary activity and mucus secretion following both single and repeated exposure to the preparation. Ciliary activity may be studied by measurement of rate of transport of particles placed on the respiratory epithelium after acute or chronic exposure to the drug. Special staining techniques to show changes in mucus-producing cell distribution and possible fibrotic changes in the lung are required.

effects following absorption should be considered for new chemical entities following ophthalmic administration.

(c) Other routes

Appropriate studies should be conducted for these routes.  
eg aural, nasal, rectal, intravaginal etc.

## ANNEX 13

### MUTAGENICITY STUDIES

1. A bacterial mutagenicity test is designed to demonstrate the induction of point mutations (base pair changes and frame-shift mutations) in established bacterial test systems (eg *Salmonella typhimurium* or *Escherichia coli*). The tests should be conducted using validated methods both with and without the use of appropriate metabolic activation systems. Tests should be repeated at least once, whether the initial results are positive or negative. Positive control tests must be run concurrently. A range of concentrations up to the toxic or solubility limit should be used and concentrations should not be more widely spaced than by a factor of 5. If the first test suggests a positive result, subsequent tests should focus on the suspected dose range in an attempt to demonstrate a dose response curve.
2. The decision to proceed eventually with clinical studies in such a situation would then be based upon the results of further testing, including the reproducibility of the first bacterial test, evaluation of the dose-response obtained, the occurrence of a positive effect in validated tests on certain bacteria other than those used in the first tests, consideration of the proposed human therapeutic dose, the therapeutic indications for the drug and the likely duration of treatment in man.

CARCINOGENICITY STUDIES

The circumstances in which carcinogenicity studies will be required are outlined in the introductory part of Section 2.

1. SELECTION OF SPECIES AND STRAIN

Carcinogenicity studies, where required, should normally be conducted in two species. Selection of species should be made on the basis of metabolic similarity to man where this is known and practicable. Cognisance should be taken of known species and strain responses with similar chemicals. Species and strains with a high or variable incidence of spontaneous tumour formation should be avoided. Those undertaking the study should select species and strains known to be sensitive to one or more carcinogens. Positive controls will not be required routinely but the spontaneous tumour incidence of the strains used should be continuously monitored. Where possible separate colony controls should be observed. All strains selected should be healthy and a high standard of animal husbandry should be maintained throughout the study.

Clearly, no "ideal" species exists but the following are recommended:

Rat - outbred

Mouse - F1 hybrid ideal

or

a known strain with a low incidence of neoplasm and good longevity

Hamster - outbred

Whatever species are used, metabolic data should normally be presented.

2. SELECTION OF DOSAGE, ROUTE AND FREQUENCY OF ADMINISTRATION

2.1. Carcinogenicity testing should normally be conducted at 3 dose levels. The top dose should produce a minimum toxic effect, for example at 10% weight reduction compared with the controls, or minimal target-organ toxicity. The lowest dose should be of the order of 2-3 times the maximum daily therapeutic dose or the dose that produces a pharmacological effect in animals. Normally, the middle dose should be the geometric mean of the high and low

Whenever possible, the diet should exclude all known carcinogens and non-nutritive additives. In special circumstances, a more highly purified or semi-synthetic diet may be required. Full specification of the diet should be given.

- 3.5 The animals should be observed regularly for general health and examined clinically to reveal the incidence and time of appearance of tumours. Food consumption and body weight should be recorded at regular intervals. Sick animals should be isolated to prevent cannibalism.
- 3.6 Carcinogenicity studies should be designed to obtain the maximum amount of information from the animals used, but any investigations undertaken to elicit additional toxicological data should not prejudice the prime purpose of evaluating a drug's carcinogenic potential. Information on absorption, distribution and metabolism of the drug, and on whether the drug accumulated or was an enzyme inducer, should have been determined during intermediate term toxicity studies.
- 3.7 An appropriate experimental design should be selected and in particular:
  - (a) the cages containing the animals in the treatment and control group(s) should be distributed within the animal house so as to eliminate bias due to the effects of any local environmental factor;
  - (b) animals should be allocated at random to the various experimental units (eg cages) and the method used to achieve this randomisation should be clearly stated;
  - (c) if, for practical reasons of handling such large numbers of animals, it is decided to stagger the start of the study, it is desirable that all groups should be represented at each start. The dates at which the various batches of animals enter the study must be stated.

- salivary glands
- sternebrae, femur or vertebrae (including bone marrow)
- pituitary
- thymus
- trachea
- lungs
- heart
- thyroid
- oesophagus
- stomach
- small intestine
- colon
- liver
- gallbladder
- pancreas
- spleen
- kidneys
- adrenals
- bladder
- prostate
- testes
- ovaries
- uterus
- brain (coronal sections at three levels)
- eyes

Note: This list of tissues is not intended to be comprehensive and in special circumstances other tissues may have to be studied.

4.2 The following definitions are recommended to be used when reporting on carcinogenicity studies. A neoplasm (tumour) is regarded as a population of abnormal cells with uncontrolled and usually increased proliferative activity and other less well defined morphological and functional features. With the exception of virus-induced neoplasms they are independent of the continued presence of the inciting agent(s).



In the first instance, the findings should be summarised for each treatment group and control group(s) separately, keeping the sexes separate, in terms of:

- a. number of animals examined;
- b. time of appearance of any mass and its progress as well as its eventual histopathology;
- c. time to each interim death;
- d. numbers (and percentages) of animals with tumours of each identified type in a specified tissue, distinguishing malignant from benign tumours wherever possible;
- e. for animals with one or more tumours of the same or different type, a frequency distribution of the total number of tumours found in the animal; and another of the total number of malignant tumours found in the animal. If the tumours cannot be enumerated, some grading of multiplicity of tumours should be used instead.

## 5. ANALYSIS OF THE DATA

The form of the analysis and the tests of statistical significance used should be appropriate to the type of data and to the basic experimental design. The statistical procedures used should be clearly stated.

The responses should be assessed in the following ways:

- 5.1 the total incidence of tumour bearing animals;
- 5.2 the total incidence of tumours;
- 5.3 the incidence of benign/malignant tumours involving a specific tissue;

## 6. INTERPRETATION OF THE RESULTS

The strongest evidence that a compound is a carcinogenic hazard for man is epidemiological, although most known human carcinogens are found to be carcinogenic for experimental animals. There is no evidence that all substances which are carcinogenic for animals are also carcinogenic for man.

Extrapolation to man is a difficult, sometimes arbitrary procedure and the ideal would be to analyse the mechanisms involved in increasing the incidence of the experimental tumours and to determine whether such mechanisms, involving specific biochemical pathways and the formation of the proximate carcinogen, would be applicable to man. The criteria on which extrapolation is based may vary with the agent under consideration, its projected use, dosage and mode of administration on the one hand, and the species, sites, incidence of tumours and required test dosage on the other.

The likelihood of a carcinogenic risk in man is increased if there is a high yield of malignant tumours involving a specific tissue when the test animal is given the test substance, by the route to be used in man, at a dosage equal to or lower than that which induces minimal toxicity. In other circumstances, the agent may be regarded as a weak carcinogen and the risk may more easily be reconciled with benefits associated with the therapeutic use of the compound.

## 7. USE OF SHORT-TERM CARCINOGENICITY STUDIES

Available techniques involving short-term testing of chemicals for mutagenicity/transformation are not at present capable of replacing formal carcinogenicity testing in animals as a means of evaluating a drug's carcinogenic potential. Short-term studies giving positive results will always indicate the need for formal carcinogenicity studies; those giving negative results do not preclude the need for formal studies where these are indicated in Section 2 Part III.

## ANNEX 15

### REPRODUCTION STUDIES

#### 1. INFORMATION REQUIRED FROM STUDIES

The study of drug effects on the fetus and neonate which might result in fetal abnormality or fetal loss or produce damage to the offspring in later life should be conducted in such a manner as to reveal the presence of any drug effect on each of the following mechanisms.

- 1.1 Damage to the male and female gametes resulting in sterility or in the production of abnormal young.
- 1.2 intra-uterine homeostasis and the nutrition of the conceptus
- 1.3 embryogenesis
- 1.4 toxic effects on the fetus
- 1.5 maternal metabolism producing secondary effects on the fetus
- 1.6 effects on uterine growth or development
- 1.7 on parturition
- 1.8 on post-natal development and suckling of the progeny and on maternal lactation.
- 1.9 late effects on the progeny.

In the interpretation of the following guidelines, it must be appreciated that they are not rigid requirements and may not be universally applicable. Interpretation should, therefore, be flexible and related to the proposed use of the drug; it is likely that full studies will be required at the product licence stage unless adequate justification is made for their omission.

should continue to be dosed throughout pregnancy; half the females should be killed during gestation, preferably some days before expected date of parturition, and the fetuses removed by caesarean section and examined. The remainder of the females should be allowed to litter normally and rear their progeny.

- 3.3 Perinatal studies should be conducted in at least one species. Dosing should cover the period of gestation from the end of organogenesis to parturition and should extend throughout the period of lactation up to weaning.

#### 4. SELECTION OF NUMBERS OF ANIMALS

An adequate number of animals should be used at each dose level to enable valid assessments to be made. It is suggested that a minimum of 20 pregnant female rodents or 12 pregnant female non-rodents per dose level should be used in the teratology studies, 12 dams per dose level in the peri- and post-natal studies and 24 dams per dose level in fertility studies. Where a third species is used, it is suggested that adequate numbers of dosed animals should be used together with controls to allow a clear conclusion to be drawn from the study.

#### 5. PHARMACOKINETICS (SEE ANNEX 11 SECTION 5.8)

Experiments should be conducted to determine whether the pharmacokinetics of the drug differ in the pregnant and non-pregnant animal.

Where practicable, the plasma or tissue levels of the drug should be measured in the mother and the fetus.

#### 6. EXAMINATION OF THE PROGENY

- 6.1 Examinations should be made of the fetuses from the animals dosed during the period of embryogenesis. Animals should be killed and the fetuses removed by caesarean section. In these animals, the numbers of implantation sites and resorptions, the weight and the sex of individual fetuses should be recorded. The individual fetuses should be examined for external abnormalities and adequate examination of the

skeleton or viscera or both made on all fetuses. Where obvious abnormalities are found further appropriate examination should be conducted.

- 6.2 In the fertility study, dams killed during the period of gestation should have their fetuses delivered by caesarean section and the following information should be recorded: number of corpora lutea, implantation sites and resorptions, the weight and the sex of individual fetuses. Individual fetuses should all be examined for skeletal and/or visceral abnormalities.

From animals dosed during the fertility study, allowed to litter normally and rear their progeny to the stage of weaning, a large enough number of progeny to allow for the subsequent investigation should be allowed to live and reach maturity. Late effects of the drug on the progeny in terms of auditory, visual and behavioural function should be assessed. Reproductive function should be determined in the progeny by allowing at least one male and one female from each litter of dosed animals to breed and produce one litter (Brother/sister mating is not envisaged).

- 6.3 The dams dosed through the pre- and post-natal period should be allowed to litter spontaneously and the progeny examined at weaning. All animals killed at the end of lactation should be subjected to a thorough autopsy examination. Under certain circumstances, some of the progeny may be allowed to live and reach maturity so that their reproductive capacity can be assessed. Other late effects of the drug on the progeny in terms of behavioural, visual and auditory function should be determined.

### TEXTO 3

"Medicines Act 1968, Guidance notes on applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trials Exemptions revised in april 1985"; Department of Health & Social Security; Her Majesty's Stationary Office (ISBN 0 11 321036 1)".

Directrices para la solicitud de los Certificados de Ensayos Clínicos (C.T.C.) y Exenciones del Certificado de Ensayos Clínicos (C.T.X.), actualizada en abril de 1985 (M.A.L. 4); Departamento de Salud y Seguridad Social, Oficina Estatal de su Majestad.

# Medicines Act 1968

## **Guidance Notes on Applications for Clinical Trials Certificates and Clinical Trial Exemptions**

### SUPPLEMENT No 1

© Crown copyright 1985  
First published 1985

Printed in the UK and published by  
HER MAJESTY'S STATIONERY OFFICE

£2.25 net

Dd 738566 C20 6/85  
ISBN 0 11 321036 1

AMENDMENTS TO "GUIDANCE NOTES ON APPLICATIONS FOR CLINICAL TRIAL CERTIFICATES AND CLINICAL TRIAL EXEMPTIONS"

The attached amendments are designed to incorporate MAL 62 into existing guidances.

All reference to MAL 62 in the existing guidelines should be deleted and reference should be made to the new annex.

The title page "A. CLINICAL TRIAL CERTIFICATES" should be inserted directly after the new table of Contents.

The title page "B. CLINICAL TRIAL EXEMPTIONS" should be insterted directly after Annex 15.



MEDICINES ACT 1968  
GUIDANCE NOTES ON APPLICATIONS FOR CLINICAL TRIAL CERTIFICATES AND  
CLINICAL TRIAL EXEMPTIONS

CONTENTS

REVISED APRIL 1985

A. CLINICAL TRIAL CERTIFICATES

SECTION 1 - Introduction, standard provisions, documentation and the defining criteria and requirements. - 2-12.

SECTION 2 - Information to be included in an application - pages 13-24.

- |                    |                                                             |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|
| PART I             | ANNEX 1 - MLA 202 Application form                          |
|                    | ANNEX 2 - introduction and background                       |
| PART II            | ANNEX 3 - Chemistry of the drug substance                   |
| Pharmaceutical     | (including data on metabolism)                              |
| Data               |                                                             |
|                    | 4 - The finished product                                    |
|                    | 5 - Manufacture of the dosage form                          |
|                    | 6 - Quality control of the dosage form                      |
|                    | 7 - Development pharmaceuticals                             |
|                    | (including dissolution testing and analytical Development). |
|                    | 8 - Stability of the dosage form                            |
|                    | (including data on containers)                              |
|                    | 9 - Sterilisation procedures                                |
| PART III           | ANNEX 10 - Pharmacology                                     |
| Experimental and   | 11 - Pharmacokinetics                                       |
| Biological Studies |                                                             |
|                    | 12 - Animal toxicology (including special routes)           |
|                    | 13 - Mutagenicity studies                                   |
|                    | 14 - Carcinogenicity studies                                |
|                    | 15 - Reproduction studies                                   |

B. CLINICAL TRIAL EXEMPTION ANNEX 1 - CLINICAL TRIAL EXEMPTION SCHEME

SCHEME

(MAL 62)

A. CLINICAL TRIAL CERTIFICATES

B. CLINICAL TRIAL EXEMPTION SCHEME

**MEDICINES ACT 1968**  
**CLINICAL TRIAL EXEMPTION SCHEME**

**CONTENTS:**

|                                         |                                             |              |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------|
| Paragraph 1.                            | Introduction .....                          | Al-2         |
| 2.                                      | Form of Notification .....                  | Al-2         |
| 3.                                      | Countersignature .....                      | Al-2         |
| 4.                                      | Undertakings .....                          | Al-3         |
| 5.                                      | Form of Exemption .....                     | Al-3         |
| 6.                                      | Time Limits .....                           | Al-3         |
| 7.                                      | Period of Exemption .....                   | Al-4         |
| 8.                                      | Refusal/Termination of Exemption .....      | Al-4         |
| 9.                                      | Notification of Changes .....               | Al-4         |
| 10.                                     | Labelling .....                             | Al-5         |
| 11.                                     | Notifications for Further Exemption .....   | Al-5         |
| Appendix 1, COMPLETION OF FORM MLA 164: |                                             |              |
|                                         | Notes for Guidance .....                    | (1) Al-6     |
|                                         | Appendix 2, MLA 164 .....                   | (iii) Al-8   |
|                                         | Appendix 3, SCHEDULE 1 .....                | (xiv) Al-19  |
|                                         | Appendix 4, SCHEDULE 2 .....                | (xvi) Al-21  |
|                                         | Appendix 5, MLA 165 .....                   | (xvii) Al-22 |
|                                         | Appendix 6, MLA 166 .....                   | (viii) Al-23 |
|                                         | Appendix 7, Role of Ethics Committees ..... | (xx) Al-25   |

These notes are only a general guide and must not be treated as a complete or authoritative statement of the law on any particular case. Copies of the Medicines Act and Regulations made under the Act may be purchased from Government Bookshops.

Prepared by the Department of Health  
and Social Security on behalf of the  
Health Ministers of the United Kingdom

## CLINICAL TRIAL EXEMPTION SCHEME

### 1. INTRODUCTION

1.1 The Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981 No 1964) which came into operation on 11 March 1981 provides the statutory basis for a scheme under which companies may secure exemption from the need for a clinical trial certificate (CTC). This section explains what companies need to do when seeking exemption and how the licensing authority operates the scheme.

1.2 The arrangements for applying for CTCs, as explained earlier in this publication continue. Thus, a company wanting a CTC for its own reasons is able to apply in the usual way, and a company which is refused an exemption is at liberty to apply for a CTC in the knowledge that its application will then ordinarily be referred to the Committee on Safety of Medicines (or Committee on Dental and Surgical Materials) and the usual opportunities for hearing and representations will exist.

1.3 The exemption scheme applies to all clinical trials which would otherwise need a CTC under the provisions outlined in the earlier section on Clinical Trial Certificates.

### 2. FORM OF NOTIFICATION

2.1 The requirements for obtaining exemption from the need to hold a clinical trial certificate are contained in the Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981 No 164).

2.2 Notification of a clinical trial should be sent to the licensing authority on form MLA 164 (Revised 1985) each copy being signed by a person authorised to do so on behalf of a company. This form is reproduced as Appendix 2 to this section.

2.3 When completing Section 6 of Part 1 accurate reference should be made to all previous PL, CTC and CTX notices or applications.

2.4 Each copy of the notification should be countersigned as appropriate, see below, and be accompanied by the requisite summaries of data as set out in Schedule 1 of the Order (see Appendix 3). Data previously submitted to the Licensing Authority must be presented again in summary form. Reference above to data in previous or existing licence applications is not acceptable. Unsummarised raw data cannot be accepted for consideration. The complete notification should comprise approximately 50-60 pages, which should be numbered consecutively throughout. Six copies of the notification are required together with the supporting summaries, which should of course be identical. Notifications should preferably be bound in a ring binder or some other inexpensive form of secure and semi-permanent binding.

2.5 A further, separate, copy of the completed notification form only should also be provided.

### 3. COUNTERSIGNATURE

The notification should be countersigned by a doctor (as defined in S132 of the Medicines Act) working in the UK who is either a medical adviser employed by the company or a consultant to that company. It is for this person to examine the

raw data forming the basis of the submission in order to satisfy himself of the accuracy of the summarized information submitted in support of the notification and to indicate that it is reasonable for the trial to take place. A full statement on the countersignatory's medical and other scientific qualifications is required.

#### 4. UNDERTAKINGS

4.1 The notification contains certain undertakings. These require the exemption holder to notify the licensing authority of:-

4.1.1 any adverse reaction arising during the trial;

4.1.2 any other matter that might reasonably cause the licensing authority to doubt the safety or quality of the product in question;

4.1.3 any changes in the items set out in Schedule 2 of the Order (see Appendix 7); or

4.1.4 a refusal to approve the clinical trial by an ethics committee established or recognised by a health authority or health board, or by the Medical Research Council. While an exemption is not conditional on a company obtaining clearance of its protocol by the appropriate ethics committee, the licensing authority expects that such clearance will be sought routinely. The purpose of reference to the ethics committee is not, of course, to seek a view on the safety of the compound per se (although any comments made by a member knowledgeable in this field would naturally be considered) but, as in the past, to clear the ethical aspects of the trial. It is a condition of the scheme, backed up by Article 4(1)(c)(iv) of the Order, that any refusal to approve a clinical trial by an ethics committee must be notified to the licensing authority forthwith. The licensing authority will then consider the circumstances and decide whether the exemption should be withdrawn. The attention of companies is also drawn to a suggestion made to the licensing authority that it would be helpful if a company when first approaching an ethics committee for approval of the trial stated what liability it accepts for any adverse reactions arising during the trial. It is understood that some ethics committees make a point of asking for this information.

DWE  
Amex 7  
page  
A1-25

4.2 Failure to observe any of these undertakings will result in the termination of the exemption.

#### 5. FORM OF EXEMPTION

S. 2(1)(b) (iv) (4)

An exemption is considered to be in force on the expiry of the statutory time permitted for consideration unless the licensing authority has directed otherwise. Nevertheless, it is the licensing authority's intention to advise the proposed exemption holder in writing if no objection is raised to the proposed trial.

#### 6. TIME LIMITS

The licensing authority has 35 days from the date of acknowledgement of a complete notification in which to consider the notification and advise whether or not it intends to raise any objections to the proposed trial. The licensing authority may, at its discretion, extend this initial period by one additional period, not exceeding 28 days, and will advise the proposed exemption holder accordingly.

## 7. PERIOD OF EXEMPTION

An exemption is valid for three years from the date of expiry of the time limit unless terminated.

## 8. REFUSAL/TERMINATION OF EXEMPTION

8.1 In the event of the licensing authority deciding that exemption should not apply in a particular case, it will be sufficient for written notification to be sent to the supplier by means of recorded post. The certificate of posting will be regarded as proof of notification.

8.2 Notwithstanding that the licensing authority has raised no objections to the proposed trial, an exemption may be terminated upon any of the following grounds:-

8.2.1 where there are doubts about the safety or quality of the product;

8.2.2 where changes in the conduct of the trial have an adverse effect on the safety of any patient;

8.2.3 where the original notification was deficient or incorrect in any respect; or

8.2.4 where the supplier is in breach of any of the undertakings referred to in paragraph 4 above.

8.3 The licensing authority will normally indicate its reason for refusing or terminating an exemption.

8.4 In such circumstances it is open to the supplier to apply for a CTC in the normal way.

## 9. NOTIFICATION OF CHANGES

9.1 The exemption holder is required to notify the licensing authority of any of the changes listed in Schedule 2 to the Order. Such notifications should be sent to the Licensing Authority on form MLA 165. (Revised 1984) (Appendix 5). One copy only is required, accompanied by a summary of supporting data where necessary. Two corrected copies of the appropriate page(s) of Form MLA 164 (Revised 1985) should also be provided where possible.

9.2 If changes in the clinical trial(s) are proposed which in the opinion of the company's medical advisers are major, the company is advised to wait 4 weeks before proceeding with the trial(s) to allow the licensing authority to consider what action if any it needs to take. This will avoid the unfortunate circumstances that would arise if an exemption had to be terminated after additional trials had begun.

9.3 Generally, the criteria indicating a major change in the trial(s) would be any factor affecting patient safety or the generation of further data requiring examination. In cases of doubt, advice may be obtained from the medical or pharmaceutical contact points in the Division (see current edition of MAIL).

## 7. PERIOD OF EXEMPTION

An exemption is valid for three years from the date of expiry of the time limit unless terminated.

## 8. REFUSAL/TERMINATION OF EXEMPTION

8.1 In the event of the licensing authority deciding that exemption should not apply in a particular case, it will be sufficient for written notification to be sent to the supplier by means of recorded post. The certificate of posting will be regarded as proof of notification.

8.2 Notwithstanding that the licensing authority has raised no objections to the proposed trial, an exemption may be terminated upon any of the following grounds:-

8.2.1 where there are doubts about the safety or quality of the product;

8.2.2 where changes in the conduct of the trial have an adverse effect on the safety of any patient;

8.2.3 where the original notification was deficient or incorrect in any respect; or

8.2.4 where the supplier is in breach of any of the undertakings referred to in paragraph 4 above.

8.3 The licensing authority will normally indicate its reason for refusing or terminating an exemption.

8.4 In such circumstances it is open to the supplier to apply for a CTC in the normal way.

## 9. NOTIFICATION OF CHANGES

9.1 The exemption holder is required to notify the licensing authority of any of the changes listed in Schedule 2 to the Order. Such notifications should be sent to the Licensing Authority on form MLA 165. (Revised 1984) (Appendix 5). One copy only is required, accompanied by a summary of supporting data where necessary. Two corrected copies of the appropriate page(s) of Form MLA 164 (Revised 1985) should also be provided where possible.

9.2 If changes in the clinical trial(s) are proposed which in the opinion of the company's medical advisers are major, the company is advised to wait 4 weeks before proceeding with the trial(s) to allow the licensing authority to consider what action if any it needs to take. This will avoid the unfortunate circumstances that would arise if an exemption had to be terminated after additional trials had begun.

9.3 Generally, the criteria indicating a major change in the trial(s) would be any factor affecting patient safety or the generation of further data requiring examination. In cases of doubt, advice may be obtained from the medical or pharmaceutical contact points in the Division (see current edition of MAIL).



It is essential that all additional data which reflect upon the safety of the current on proposed studies be submitted, in summarized form, at the earliest possible date.

#### 10. LABELLING

The Labelling Regulations (SI 1979:1726) require every container of the product to bear "such designation as will sufficiently identify the clinical trial" (see para 2 of Schedule 2). There is no objection to the use for this purpose of the licensing authority's reference number on the letters of acknowledgement and acceptance of the exemption notification if this will satisfactorily meet the requirements from the company's point of view.

#### 11. NOTIFICATIONS FOR FURTHER EXEMPTION

11.1 An exemption is valid for three years unless terminated. At the end of this period, exemption holders wishing to continue trials under a particular CTX will need to submit form MLA 166 "Notification for Exemption for a further three years." This form is reproduced as Appendix 6 to this section.

11.2 Only one copy of this form is required. This should reach the CTX Section of Medicines Division in sufficient time to ensure continuity of exemption. In this respect it should be noted that the usual consideration period will apply. (The Licensing Authority may, at its discretion, extend this initial period by one additional period not exceeding 28 days, and will advise the proposed exemption holder accordingly).

## NOTICE UNDER THE EXEMPTION FROM LICENCES

## (CLINICAL TRIALS) ORDER 1981

## NOTES FOR GUIDANCE IN COMPLETING FORM MLA 164

Please read these notes before completing the form.

## 1. PURPOSE OF FORM

The attached form MLA 164 is the appropriate notification form for obtaining a Clinical Trial Certificate Exemption (CTX). The revised form has been designed to expedite input to the DHSS computer and to facilitate the assessment of notifications for exemption.

## 2. GENERAL GUIDANCE NOTES

i. It is intended to present a summary of the product. Each section should be completed. No reference should be made to data held elsewhere. The words 'NOT APPLICABLE' should be entered where appropriate.

ii. Supporting summaries of data should be attached to the form as requested in MAL 62.

iii. The boxes and columns in the form marked 'OFFICIAL USE ONLY' should be left untouched.

iv. The textual spaces on the form should be completed in BLOCK CAPITALS, preferably typewritten, but alternatively using black ink.

v. Where additional space is requested for an entry, a photocopy of the appropriate page should be used.

## 3. PRODUCT PARTICULARS

Please read the guidance notes on individual pages.

In addition the following points should be noted.

i. entry against item 7

A brief description of the manufacturing method is required. This should list the unit operations performed but need not specify the make or model of equipment used. Most detail is required where a process is not widely used in the industry or the product quality is unusually closely related to the detail of the process. The examples which follow illustrate, for a tablet and an injection, the depth of detail which is sought. Similar depth of detail is required for other product types.

Example, for a tablet formulation:-

milling (if any) for particle size reduction: state method;

mixing and granulation: state whether wet or dry and if a high speed mixer granulator is used;

drying granules: state if tray or fluid-bed and if a granulator-drier is used;

state stage(s) at which active(s) is/are added;

compression: state if granules or powders (if "direct compression") are used:

coating: state if hand or automated pan or film or compression coating is used.

Example, for an injectable solution formulation:

filtration: state if clarifying filters are used. If method of sterilisation is by filtration, state porosity of filter and method of integrity testing;

filling: if aseptic, state method of sterilisation of equipment and containers;

terminal sterilisation: state method;

processing time: state maximum holding times between preparation of solution, filling, sterilisation.

Whenever a sterilisation process is used (if starting material, product, equipment or containers) full details of the cycle are required.

ii. entries against item 12.

The involvement of each company entered in this section should be described eg

manufacturing and filling - Site X  
sterilisation - Site Y  
drug substance manufacturer - Company B

iii. entries against item 13.

The involvement of each site entered in this section should be described eg

chemical and physical testing - Site X  
pyrogen testing - Site Y

For products imported from countries outside the EEC, arrangements for quality control in the EEC should be described.

#### Other Requirements

i. Six copies of the complete notification, (total 50-60 pages) are required, each bound in a separate, single volume.

ii. A further completed copy of the notification form should also be supplied.

iii. The entire submission should be sent to:

The Registration Section (CTX)  
DHSS Medicines Division  
Room 1019-20 Market Towers  
1 Nine Elms Lane  
Vauxhall  
London  
SW8 5NQ

## MEDICINES ACT 1968

## NOTICE UNDER THE EXEMPTION FROM LICENCES

## (CLINICAL TRIALS) ORDER 1981

## PART 1

|                                                                        |                                                                                            |                         |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. Name of Product or designation by which the supplier identifies it: |                                                                                            |                         |
| 2. Full name and address of person submitting notification:            |                                                                                            |                         |
| 3. Name and address of supplier, if different from 2. above:           |                                                                                            |                         |
| 4. Any other name under which the supplier carries on business:        |                                                                                            |                         |
| 5. Supplier's reference number:                                        |                                                                                            |                         |
| 6. Details of earlier notices or applications:                         |                                                                                            |                         |
| 7. Scientific Evidence:                                                | i. Chemistry and Pharmacy<br>ii. Experimental and Biological Studies<br>iii. Other studies | pages<br>pages<br>pages |

8. I/we hereby give notice of my/our intention to sell or supply, or procure the sale, supply or manufacture or assembly of medicinal products of the description set out in the following pages and summaries for the purposes of a clinical trial. I/We enclose the particulars and summaries required by Article 4(1)(a)(i) of the Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981.

9. I/We undertake to inform the Licensing Authority of:-

a. any adverse reaction or effects associated with the administration of the medicinal product,

b. any other matter coming to my/our attention which might reasonably cause the Licensing Authority to think that the medicinal product could no longer be regarded as a product which could safely be administered for the purposes of the clinical trial or as a product which was of satisfactory quality for those purposes.

c. any changes in respect of any of the matters specified in Schedule 2 to the Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981,

d. any refusal to approve the clinical trial by a Committee established or recognised by a health authority constituted under the National Health Service Act 1977 or, as the case may be, by a Health Board constituted under either the National Health Service (Scotland) Act 1978 or the Health and Personal Social Services (Northern Ireland) Order 1972 or by the Medical Research Council, to advise on the ethics of research investigations on human beings.

10. Signatures

Date ..... Name of Supplier .....

Signature .....

In this notice, the expression "supplier" means a person selling or supplying, or procuring the sale, supply, supply, manufacture or assembly of, a medicinal product for the purposes of a clinical trial.

10.1 I have satisfied myself that the attached summaries are an accurate account of the data obtained by the proposed supplier, and having regard to the content of those summaries, I am of the opinion that it is reasonable for the proposed clinical trial to be undertaken.

Date ..... Name .....

Signature .....

\*Medical Adviser in the employment of

(insert name of proposed supplier) working at:

(insert full address and country in which employed)

Medical and scientific qualifications:

\*consultant to:

(insert name of proposed supplier) working at:

(address and country in which the consultant is working)

Medical and scientific qualifications

\*delete whichever is inapplicable

|   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| A | 1 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Form MLA 164

## Part II

## PARTICULARS OF PRODUCT AND TRIAL

Number of Product: (Official use only)

CTX

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

## 1. Name of Product and Strength:

(Official use only)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

## 2. Description of Pharmaceutical form (eg tablets, slow-release tablets, capsules etc):

(Official use only)

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

(Official use only)

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Date:

|   |   |
|---|---|
| D | 1 |
|---|---|

[illegible]

(Official  
use only)

Name \_\_\_\_\_

|  |                    |
|--|--------------------|
|  | Specif-<br>ication |
|  | Reference          |

Quantity/Dose:  
Unit or  
% quantity

Unit r

[illegible]

- 1) Each constituent should be described under a) its approved name or monograph name; or b) where there is no approved or monograph name, the non-proprietary designation or other descriptive name by which it can readily be identified, or c) a laboratory code. Please enter constituent as actual substance included in the formulation, eg. as salt not base where applicable.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference column.
- 3) The quantity/dose unit should be expressed for 5 ml for oral liquids.
- 4) Where quantity is expressed as a percentage please insert WW, WV, etc. as appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 5) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 10.02 MG will suffice.
- 6) Please photocopy page if more space for constituents is required.

Date:

(Official use only)

|   |   |
|---|---|
| C | 1 |
|---|---|

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

|  |
|--|
|  |
|--|

4. Anticipated clinical use and proposed route(s) of administration:

(Official use only)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Date:





(Official use only)

|   |   |
|---|---|
| E | 1 |
|---|---|

[illegible]

6. Other constituents:

[illegible]

- 1) Please leave a line between different components of the dosage form, eg. for capsule shell components, coating components.
- 2) Where a specification reference does not refer to the latest published monograph, the relevant year should be included in the Name column and not in the Specification Reference column. Where an ingredient has no official monograph please enter HSE in the Specification Reference column.
- 3) Please complete modifier column marked mod. as follows:  
Insert TO if final volume cannot be expressed as a complete quantity.  
Insert ND for substances not detectable in the final formulation, eg. solvents.  
Insert QS if quantity not fixed, eg. for substances used to adjust pH.
- 4) Where quantity is expressed as a percentage please insert WW, WV, etc. as appropriate in unit column. Please do not include percentage sign.
- 5) Trailing zeros following the decimal point may be omitted eg 10.02 MG will suffice.
- 6) Please photocopy page if more space for constituents is required.

Date:



|   |   |
|---|---|
| G | 1 |
|---|---|

[illegible]

4

10. Assembler(s)

11. Importer(s)

12. Name(s) of manufacturer(s) and site(s) of manufacture of the dosage form and the drug substance if applicable.

13. Site and arrangements for quality control

Date:

PART II B - TRIAL PROTOCOLS

1. Full details of the proposed trial, together with:

1.1 names and qualifications of each investigator:

1.2 duration of the trial:

1.3 number of patients involved:

1.4 criteria used in the selection, exclusion or  
withdrawal of patients from the trial:

1.5 description of the safety monitoring procedures:

PART III

FURTHER INFORMATION REQUIRED BY THE ORDER  
AS SPECIFIED IN SCHEDULE I TO THE ORDER

As provided in Schedule I to the Order, the following information should be furnished in addition to that given in Parts I and II above.

1. A statement of the chemical structural formula for each active constituent;
2. Summaries of pharmaceutical data in respect of:
  - 2.1 the method of synthesis of each active constituent and the results of any physico-chemical tests, including legible copies of relevant spectra (IR, UV, NMR, MS et to substantiate the structure of the compound. The monograph name may be given instead;
  - 2.2 the specification of each constituent unless (including control over impurities) unless one has not been established, in which case provide a batch characterisation for each batch to be used in the trial. The monograph name may be given instead.
  - 2.3 the quality control procedures and methods to be applied to ensure compliance with the specification for each constituent;
  - 2.4 the procedures and method employed, and specifications used, in the process of manufacture and assembly to ensure uniformity;
  - 2.5 evidence of the stability of the product and its bioavailability for the use intended;
  - 2.6 methods to be employed during manufacture for determining the identity, purity and potency of the product, and the address of the premises where these procedures will be carried out.
  - 2.7 details as stated above in 2.1 to 2.7 for comparator products and placebo products
3. Summaries of reports and evaluations of any experimental and biological studies and of pre-clinical, clinical or laboratory studies carried out with each product or its constituent which, in the view of the supplier, are relevant to the assessment of the safety, quality or efficacy of the product, together with references to relevant publications or other clinical trials.

Schedule 1 to the Medicines (Exemption from Licences) Order 1981

*Particulars and summaries which are to accompany a notice given or sent under Article 4(1)(a)*

1. The name and address of the supplier and any other name under which he carries on business.
2. (a) The name and address of any person taking part, in the course of a business carried on by him, in the manufacture or assembly of the medicinal product, and  
  
(b) In the case of an imported product, the name and address of the manufacturer or assembler of the medicinal product in the form in which it is to be imported.
3. The name or proposed name of the medicinal product or where the medicinal product has not been given a name, the designation by which the supplier identified that product.
4. The chemical structural formula for each active constituent. Where an active constituent is the subject of a monograph, the monograph name may be given instead of the formula.
5. A description of the pharmaceutical form in which the medicinal product is to be administered.
6. The specification of the medicinal product including a statement of its qualitative and quantitative composition given the constituents whether active or not, and including all colouring matter, flavouring agents and perfumes.
7. In respect of each constituent, whether active or not -
  - (a) the approved name or the monograph name, or
  - (b) where there is no approved name or monograph name, a designation other than a laboratory code by which it can be readily identified.
8. A description of the containers used for the medicinal product and a statement of any special directions given by the manufacturer for storage and transport.
9. The clinical use to be investigated.
10. A description of the proposed clinical trial including the names and qualifications of each investigator, the duration of the trial, the number of patients involved, a statement of the criteria to be used in the selection for, or exclusion or withdrawal of patients from, the trial and a description of how safety will be monitored during the trial.
11. The proposed dosage and its duration, and the methods and routes of administration, of the medicinal product.

12. A summary of pharmaceutical data in respect of:-

(a) the method of synthesis of each active constituent and where appropriate, the results of physico-chemical tests to substantiate the structure of the compound. Where the active constituent is the subject of a monograph, the monograph name may be given instead of those data;

(b) The specification of each constituent whether active or not unless a specification has not been established for a constituent, in which case a batch characterisation for each batch of that constituent to be used in the clinical trial. Where a constituent is the subject of a monograph, the monograph name may be given instead of the specification;

(c) in the case of each constituent, whether active or not, the quality control procedures and methods to be applied to ensure compliance with the specification;

(d) the method of manufacture or assembly of the medicinal product;

(e) the procedures and methods employed and specifications used in the process of manufacture or assembly to ensure the uniformity of each medicinal product. Evidence of the stability of the medicinal product and of its bioavailability for the use intended;

(f) the methods to be employed during manufacture for determining the identity, purity and potency of the medicinal product and the address of the premises where such procedures are to be carried out.

13. Summaries of reports and evaluations of any experimental and biological studies and of other preclinical, clinical or laboratory studies carried out with each medicinal product or its constituents, which in the view of the supplier are relevant to the assessment of the safety, quality or efficacy of the medicinal product.



**Schedule 2 to the Medicines (Exemption from Licences) Order 1981**

*Matters in respect of which the licensing authority shall forthwith be informed of changes.*

1. The name or proposed name of the medicinal product or of the designation by which the medicinal product is identified.
2. (a) The name and address of any person in the United Kingdom taking part, in the course of a business carried on by him, in the manufacture or assembly of the medicinal product; or  
  
(b) in the case of an imported medicinal product, the name and address of the manufacturer or assembler of the medicinal product in the form in which it is imported.
3. The dosage or its duration or the methods or routes of administration, of the medicinal product.
4. The active or inactive constituents, or the method of manufacture or assembly of the medicinal product where such change will affect the bioavailability and/or the shelf life of that medicinal product.
5. The method of synthesis of any active constituent where such change will affect the range or level of impurities produced.
6. The clinical use to be investigated.
7. The criteria used in connection with the clinical trial in respect of the selection for, or exclusion or withdrawal of patients from the trial.
8. The investigator.
9. The nature and purpose of the trial.

## NOTIFICATION OF CHANGE TO A CLINICAL TRIAL EXEMPTION

FORM:MLA 165

Company Name: ..... CTX ...../.....

Product Name/Code ..... Notification of  
change dated: .....

Signed: .....

## NATURE OF CHANGE(S) : (Please tick)

|                                                              |                                                         |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Name of Product (or Code)           | <input type="checkbox"/> Trial Duration                 |
| <input type="checkbox"/> Name and/or Address of Manufacturer | <input type="checkbox"/> Indication                     |
| <input type="checkbox"/> Dosage                              | <input type="checkbox"/> Selection/Withdrawal Criteria  |
| <input type="checkbox"/> Active Ingredients                  | <input type="checkbox"/> Investigator                   |
| <input type="checkbox"/> Route of Synthesis                  | <input type="checkbox"/> Nature and/or Purpose of Trial |
| <input type="checkbox"/> Manufacture of Finished Product     | <input type="checkbox"/> Number of Patients             |
| <input type="checkbox"/> Specification of Finished Product   | <input type="checkbox"/> Monitoring Procedures          |
| <input type="checkbox"/> Route of Administration             | <input type="checkbox"/> Others (Please Specify)        |

DETAILS OF CHANGE(S) : Please give brief details of both the present particulars  
and the proposed change.

Two corrected copies of the appropriate page(s) of MLA 164 (Revised 1984) should  
be attached.

---

 FOR OFFICIAL USE ONLY
 

---

Date Received: .....

Referred to:

Med.Contact: ..... APPROVED/REFUSED Signed: ..... Date: .....

Pharm.Contact: ..... APPROVED/REFUSED Signed: ..... Date: .....

Remarks and Reasons for Refusal (as applicable)

Company Notified: .....

Signed: .....

## NOTICE UNDER THE EXEMPTION FROM LICENCES (CLINICAL TRIALS) ORDER 1981

## Notification for exemption for a further three years.

1. Name of Product: CTX ...../ ..... ..

2. Full name and address of person(s)  
submitting notification:

3. I/We hereby give notice of my/our intention to sell or supply, or procure the sale, supply or manufacture or assembly of medicinal products of the description set out in the summaries previously submitted, for the purposes of a clinical trial. I/We confirm that the particulars and summaries required by Article 4(1)(a)(i) of the Medicines (Exemption from Licences)(Clinical Trials) Order 1981 and submitted with my/our notification dated ..... remain unchanged except where notified in accordance with Article 4(1)(c)(iii) of the Order and listed in the report overleaf.

I/We undertake to inform the Licensing Authority of:-

a. any adverse reaction or effects associated with the administration of the medicinal product.

b. any other matter coming to my/our attention which might reasonably cause the Licensing Authority to think that the medicinal product could no longer be regarded as a product which could safely be administered for the purposes of the clinical trial or as a product which was of satisfactory quality for those purposes.

c. any changes in respect of any of the matters specified in Schedule 2 to the above quoted Order.

d. any refusal to approve the clinical trial by a Committee established or recognised by a health authority constituted under the National Health Service Act, 1977 or, as the case may be, by a Health Board constituted under either the National Health Service (Scotland) Act 1978 or the Health and Personal Social Services Northern Ireland Order 1972 or by the Medical Research Council, to advise on the ethics of research investigations on human beings.

Name of Supplier .....

Signature of Supplier .....

Date .....

In this notice, the expression "supplier" means a person selling or supplying, or procuring the sale, supply, manufacture or assembly of, a medicinal product for the purposes of a clinical trial.

4. I have satisfied myself that the summaries submitted previously on ..... 19 .... and the report attached to this notification are an accurate account of the data obtained by the proposed supplier, and having regard to their content, I am of the opinion that it is reasonable for the proposed clinical trial to be undertaken.

Name of Medical Adviser .....

Signature .....

Date .....

\*Medical Adviser in the employment of: OR

\*consultant to:

(insert name of proposed supplier)  
working at:

(insert name of proposed supplier)  
working at:

(insert full address and country in  
which employed)

(address and country in which  
the consultant is working)

Medical and scientific qualifications:

Medical and scientific  
qualifications:

\*delete whichever is inapplicable

This notification refers to and relies upon the summaries of data contained in the original notification submitted by me/us on ..... 19.... and referred to at paragraph 3 of page 1 of this notification. All changes subsequently approved are listed below.

DETAILS OF CHANGES NOTIFIED AND APPROVED UNDER ARTICLE 4(1)(c)(iii)

SUMMARY OF RESULTS OF TRIALS ALREADY UNDERTAKEN (INCLUDING DETAILS OF ALL ADVERSE REACTION

---

FOR OFFICIAL USE ONLY

---

Referred to:

Med Contact: ..... APPROVED/REFUSED Signed: ..... Date: .....

Pharm Contact ..... APPROVED/REFUSED Signed: ..... Date: .....

Remarks and Reasons for Refusal (as applicable)

Notes on the role of Ethics Committees in relation to clinical trials under the Medicines Act 1968 (para 4.1.4 of MAL)

1. Until March 1981 a company could not legally supply its product to those conducting a clinical trial on its behalf unless a clinical trial certificate was issued by the licensing authority under the Medicines Act.
2. In the light of experience in dealing with these applications, and to cut out some delays, the licensing authority has introduced a scheme under which companies may, in effect, ask to be exempted from the need to obtain a certificate before supplying their product for a trial\*. The company must still notify the licensing authority and provide a summary of the basic data about the pharmacy, the pharmacology, and the toxicology of the drug to the Authority. The exemption will only apply if on "negative vetting" the licensing authority's professional staff see no reason to object: a letter confirming exemption is then issued.
3. A company seeking exemption must undertake that it will tell the licensing authority if an ethics committee does not approve the trial. The licensing authority will then consider the circumstances and decide whether to withdraw the exemption.
4. A company or an investigator submitting a protocol to an ethics committee should therefore either (a) state that a Clinical Trial Certificate has been issued or that the trial has been exempted or (b) explain that a certificate or exemption is being sought and undertake to let the ethics committee know of any significant change which might be agreed as a result of discussion with the licensing authority. The licensing authority is not looking to ethics committees to make any distinction between certificates and exemptions when they scrutinise the protocol.
5. In the case of exempted trials there is no extra responsibility for the ethics committee to consider the possible toxic effects of a drug beyond the consideration that they would ordinarily give to such matters in general. Their role is unchanged: it is to consider the ethics of the trial as a whole in the way they have always done when a doctor has initiated a trial without the suggestion of the drug firm.

Medicines Division  
Department of Health and Social Security  
Market Towers  
1 Nine Elms Lane  
London SW8 5NQ

Tel. No. 01-720 2188

\*The Medicines (Exemption from Licences) (Clinical Trials) Order 1981 (SI 1981: 164)

#### TEXTO 4

"Medicines Act Leaflet 2" (M.A.L. 2), Guidance Notes on Applications for Product Licences; Medicines Control Agency, Department of Health; Her Majesty's Stationary Office (ISBN 0 11 321250 X)."

M.A.L. 2, Directrices para la solicitud de registro, 1990; Agencia de Control de Medicamentos, Departamento de Salud, Oficina Estatal de su Majestad.

**Medicines Control Agency**

**Department of Health**

**Guidance Notes on Applications  
for Product Licences**

**MAL 2**

RECEIVED  
23 JAN 1990  
PRODUCT  
REGISTRATION

Medicines Control Agency  
Department of Health

**Guidance Notes on Applications  
for Product Licences**

**MAL 2**



© Crown copyright 1989  
First published 1986  
Revised edition 1989

ISBN 0 11 321250 X

# Contents

|                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------|----|
| PREFACE .....                                                                  | i  |
| 1. INTRODUCTION .....                                                          | 1  |
| 1.1 BACKGROUND .....                                                           | 1  |
| 1.2 THE SCOPE OF LICENSING .....                                               | 1  |
| 2. GENERAL ADMINISTRATIVE REQUIREMENTS .....                                   | 3  |
| 2.1 WHO MUST HOLD THE LICENCE .....                                            | 3  |
| 2.2 HOW TO APPLY .....                                                         | 3  |
| 2.3 FEES PAYABLE .....                                                         | 5  |
| 2.4 HANDLING OF NEW APPLICATIONS AND SUBMISSION OF DATA .....                  | 5  |
| 2.5 MULTIPLE APPLICATIONS .....                                                | 8  |
| 2.6 SPECIAL CASES (BIOLOGICALS, IUCD'S, CONTACT LENS FLUIDS) .....             | 8  |
| 2.7 EXPERT REPORTS & CROSS-REFERRAL (PIGGY BACK APPLICATIONS) .....            | 9  |
| (2.8) ABRIDGED APPLICATIONS UNDER ARTICLE 4(8)(a) OF 65/65 EC .....            | 11 |
| 2.9 PATIENT INFORMATION LEAFLETS .....                                         | 13 |
| 2.10 PRODUCT NAMES - UK GUIDELINES .....                                       | 13 |
| 2.11 VARIATIONS TO PRODUCT LICENCES .....                                      | 14 |
| 2.12 NON-TRANSFERABILITY OF PRODUCT LICENCES .....                             | 14 |
| 2.13 RENEWAL OF PRODUCT LICENCES .....                                         | 15 |
| 2.14 REFERENCE TO PROCUREMENT DIRECTORATE FOR NHS ITEMS .....                  | 15 |
| 2.15 OVERSEAS MANUFACTURE .....                                                | 15 |
| 2.16 CONDITIONS ATTACHED TO UK PRODUCT LICENCES .....                          | 16 |
| (2.17) LIST OF CURRENT MEDICINES ACT LEAFLETS (MALs) .....                     | 19 |
| 3. TECHNICAL REQUIREMENTS FOR DOCUMENTATION WITH A UK<br>PRODUCT LICENCE ..... | 21 |
| I CHEMICAL, PHARMACEUTICAL & BIOLOGICAL .....                                  | 21 |
| II PHARMACO-TOXICOLOGICAL .....                                                | 25 |
| III CLINICAL DOCUMENTATION .....                                               | 28 |

|                                                                                                                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>4. ANNEXES OF SPECIFIC UK GUIDELINES</b> .....                                                                                                                       | <b>29</b> |
| ANNEX I - UK GUIDELINES ON STERILISATION PROCEDURES AND VALIDATION                                                                                                      | 29        |
| ANNEX II - GUIDANCE NOTES ON THE CHEMISTRY, PHARMACY AND SPECIAL<br>PARTICULARS RELATING TO APPLICATIONS FOR PRODUCT LICENCES FOR<br>RADIOPHARMACEUTICAL PRODUCTS ..... | 47        |
| ANNEX III - GUIDELINES ON SAFETY AND EFFICACY REQUIREMENTS FOR HERBAL<br>MEDICINAL PRODUCTS .....                                                                       | 53        |
| ANNEX IV - GUIDELINES FOR SUSTAINED RELEASE THEOPHYLLINE<br>PREPARATIONS .....                                                                                          | 55        |
| ANNEX V - GUIDELINES FOR HYDROCORTISONE OTC TOPICAL STEROIDS . . . .                                                                                                    | 59        |
| ANNEX VI - GUIDELINES FOR THE CONSTRUCTION OF PHARMACEUTICAL TRADE<br>MARKS .....                                                                                       | 63        |
| ANNEX VII - UK GUIDELINES ON CONTACT LENS PRODUCTS .....                                                                                                                | 65        |
| ANNEX VIII - UK GUIDELINES ON POST MARKETING SURVEILLANCE .....                                                                                                         | 71        |
| APPENDIX 1 - DIRECTION AS TO THE REPORTING OF SUSPECTED ADVERSE<br>REACTIONS .....                                                                                      | 73        |
| APPENDIX 2 - ADVERSE REACTION REPORTING BY COMPANIES .....                                                                                                              | 75        |
| APPENDIX 2a - REPORT ON SUSPECTED ADVERSE REACTIONS .....                                                                                                               | 79        |
| APPENDIX 2b - SUSPECT ADVERSE REACTION REPORTS .....                                                                                                                    | 81        |
| APPENDIX 2c - TABLES FOR ADVERSE REACTION REPORTING BY COMPANIES .                                                                                                      | 83        |
| APPENDIX 3 - REPORTS OBTAINED FROM PUBLISHED LITERATURE .....                                                                                                           | 85        |
| APPENDIX 4 - GUIDELINES ON POST MARKETING SURVEILLANCE .....                                                                                                            | 87        |
| <br>GLOSSARY .....                                                                                                                                                      | <br>91    |
| INDEX .....                                                                                                                                                             | 93        |



HMSO publications are available from:

**HMSO Publications Centre**

(Mail and telephone orders only)

PO Box 276, London, SW8 5DT

Telephone orders 01-873 9090

General enquiries 01-873 0011

(queuing system in operation for both numbers)

**HMSO Bookshops**

49 High Holborn, London, WC1V 6HB 01-873 0011 (Counter service only)

258 Broad Street, Birmingham, B1 2HE 021-643 3740

Southey House, 33 Wine Street, Bristol, BS1 2BQ (0272) 264306

9-21 Princess Street, Manchester, M60 8AS 061-834 7201

80 Chichester Street, Belfast, BT1 4JY (0232) 238451

71 Lothian Road, Edinburgh, EH3 9AZ 031-228 4181

**HMSO's Accredited Agents**

(see Yellow Pages)

*and through good booksellers*

**£7.80 net**

# PREFACE

This edition of the 'Guidance Notes on Applications for Product Licences' (MAL2) replaces the earlier 1986 edition. This new edition is meant to be read in conjunction with the current edition (1989) of the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) 'Notice to Applicants'. (ISBN 92-825-9503-X).

To help readers understand the reason for the publication of this new edition, it was considered useful to review the contents of earlier editions of MAL2, and also to refer to various European Commission publications on medicinal products and set them in context.

The Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) is responsible for consideration of Multi-state and High technology/Biotechnology (Concertation) applications, for Pharmacovigilance, for definition of the requirements for the dossier and Expert Reports for marketing authorisation applications and for issue of guidelines on product safety, quality and efficacy.

## The 1986 Edition of MAL 2

The 'Guidance Notes on Applications for Product Licences' (MAL2) was published by HMSO in 1986 (ISBN 011 321024 8) and included part of the text of the first edition of the 'Notice to Applicants' issued by the Commission of the European Communities in September 1985 under reference number III/158/85-En. It attempted to draw together in one volume all of the elements which were required for the submission of a UK Product Licence application.

## The 1987 Supplement to MAL2

The 'Supplement to Guidance Notes on Applications for Products (MAL2)' was published by HMSO in 1987 (ISBN 0 11 321088 4). It included further information on Expert Reports, some updating of earlier information in the MAL 2 1986 edition and the texts of UK national guidelines on Herbal Ingredients, Radiopharmaceuticals, Sustained Release Theophylline Products and Topical Hydrocortisone OTC Products. This volume also contained various CPMP Notes for Guidance relating mainly to clinical efficacy.

The preface to the Supplement (Page 2) indicated that the text of the next edition of the 'Notice to Applicants' would not be reproduced in any future edition of MAL 2 and that applicants would need, in future, to take account of both the 'Notice to Applicants' and MAL 2.

## The Rules governing Medicinal Products in the European Community 1989 Edition

The Commission of the European Communities has published a 5-volume set of information, legal requirements and guidance under the general title of 'The Rules governing Medicinal Products in the European Community'.

The first volume includes the text of relevant Directives concerning human medicinal products and is entitled 'Volume I: The rules governing medicinal products for human use in the European Community'.

Volume II comprises the completely new revised edition of the CPMP 'Notice to Applicants' as adopted in December 1988 and is entitled 'Volume II: Notice to Applicants for marketing authorisation for medicinal products for human use in the Member States of the European Community'. This volume includes detailed guidance on procedures for national application in any EC Member State, for the Multi-state procedure and for the Concertation (the high technology/biotechnology) procedure. It also includes a detailed statement of the requirements for the Dossier and Expert Reports.

Volume III is a text containing all Notes for Guidance adopted by CPMP up to November 1988 and is entitled 'Volume III: Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of medicinal products for human use'.

Volume IV is the text of the European Community 'Guide to Good Manufacturing Practice for the manufacture of medicinal products'.

Volume V is the text of the rules governing veterinary medicinal products in the European Community.

## The 1989 Edition of MAL 2

As indicated in the 1987 supplement to MAL 2, it is not the intention of the UK Licensing Authority now established as the Medicines Control Agency to try to provide a text integrating that of the CPMP 'Notice to Applicants' and the various EC guidelines with any residual UK requirements. The main information on applications for marketing authorisation in the UK (as in any other EC Member State) is now set out in the 1989 CPMP 'Notice to Applicants' and applicants are required to consult this volume before applying for marketing authorisations. Specific guidance on particular aspects is also contained in the Volume III: Guidelines, and Volumes II and III should be read together.

Since the procedures for submitting marketing authorisation applications (eg the use of national application forms) and some aspects of national legal systems (eg some products such as contact lens solutions are not licensable in some EC Member States) are not yet fully harmonised in the EEC, it is considered useful to produce a short UK guide. This is to complement the information in the Volume II: Notice to Applicants and the Volume III: Guidelines.

This new 1989 edition of MAL 2 contains;

- references to UK procedures where these are different to those in other EC Member States
- references to UK requirements for products which may not be licensed by other EC Member States
- texts of existing UK guidelines for products not yet covered by agreed Community guidelines
- information collated from recent issues of the Medicines Act Information Letter (MAIL) on various matters concerned with Product Licence Applications in the UK.

## The Future

As the scope of Community procedures widens and the work of the various CPMP Working Parties extends to produce guidelines on further areas of work, there will be a diminishing need for any national publication of requirements. It is hoped that this may indeed be the last. In such a case, announcements in the Medicines Act Information Letter (MAIL) will serve to provide information on any particular matter in dealing with the UK PL applications. MAIL will be indexed annually so that recipients are able to keep and refer to articles of particular interest and concern to them.

---

## CLINICAL DOCUMENTATION

The requirements for the dossier and the expert reports are set out in the Notice to Applicants. The clinical efficacy guidelines for medicinal products are given in Volume III of the 'Rules governing medicinal products in the European Community'. In addition, there are U.K. national guidelines on theophylline, OTC hydrocortisone and herbal products which are set out in Annexes III, IV and V - of this revision of MAL 2. The U.K. requirements for adverse drug reporting and post-marketing surveillance studies are set out in Annex VIII - of this revision of the MAL 2 guidelines.

## ANNEX VIII

# UK GUIDELINES ON POST MARKETING SURVEILLANCE

### 1. ADVERSE DRUG REACTION REPORTING REQUIREMENTS

Under Directions issued with each product licence (Appendix 1) licence holders are required to report suspected adverse drug reactions to their products to the Licensing Authority.

The most recent guidance to companies on the reporting of adverse reaction is included in Appendix 2. The reporting requirements for reactions obtained from the published literature are further clarified in Appendix 3.

### 2. POST MARKETING SURVEILLANCE STUDIES

#### 2.1 Requirement for Post Marketing Surveillance Studies

The CSM Working Party on Adverse Reactions 1984 recommended that post-marketing surveillance studies should be carried out on all new products which are new active substances intended for long term use.

In such cases companies are asked to submit a brief outline protocol for a PMS study together with the product licence application, marking it clearly to distinguish it from the data supporting the application.

Companies will be informed of any comments on the proposed protocol, including clinical points arising from the assessment of the application which should be given particular attention in the PMS study.

#### 2.2 Quadripartite Guidelines

Guidelines on the conduct of company sponsored post-marketing surveillance (PMS) studies are set out in Appendix 4. They have been agreed between the Committee on Safety of Medicines, the British Medical Association, the Royal College of General Practitioners, and the Association of the British Pharmaceutical Industry. Licence holders are asked to observe these guidelines.

#### 2.3 Reporting Arrangements

Companies should discuss arrangements for reporting data from PMS studies, during and at the end of the study, with the medical assessor of the Adverse Drug Reaction Section responsible for monitoring the drug.



## ANNEX VIII

## APPENDIX 1

**Standard Direction**  
**(Human Medicines)**

**MEDICINES ACT 1968****DIRECTION AS TO REPORTING OF SUSPECTED ADVERSE REACTIONS**

Product Licence No .....

Granted to .....

In respect of .....

1. In pursuance of para 4 of Part I of Schedule 1 to the Medicines (Standard Provisions for Licences and Certificates) Regulations 1971 (SI 1971 No 972) as applied to the licence described above, the Licensing Authority directs the holder of the licence to furnish to the authority, for the information of the Committee on Safety of Medicines, except where the holder of the licence has already furnished the Committee with the information and received an acknowledgement, copies of such reports originating in the United Kingdom or abroad, and of which he is aware, of adverse effects in human beings suspected of association with the use of the medicinal product to which the licence relates as indicated in the paragraphs 3 to 6 below. The holder of the licence is required to furnish such reports as soon as possible after receipt, or where appropriate, immediately after substantiation by the patient's doctor. Licence holders should ensure that in all cases such reports are furnished not later than one month after receipt.

2. This direction applies to reports which have been made by, or confirmed by a medical or dental practitioner, a coroner, or a procurator fiscal.

**PRODUCTS CONTAINING NEW ACTIVE SUBSTANCES OR PRODUCTS WITH A NOVEL FORMULATION CONTAINING AN ESTABLISHED ACTIVE INGREDIENT**

3. For a period of 2 years (or more at the discretion of a Licensing Authority) after the date of gazetting of the licence for a product containing a new active substance on the United Kingdom market or a product with a novel formulation containing an established active ingredient the holder of the licence is required to furnish to the Licensing Authority copies of all individual reports of adverse reactions associated with the use of the product in the United Kingdom. (See paragraph 6 below in respect of reports arising from clinical studies after marketing conducted in the United Kingdom).

4. Reports of adverse reactions associated with the use of such products abroad should be furnished to the licensing authority where the reaction was serious; and where such a reaction had not previously been referred to in the product's data sheet or in the standard scientific literature. For the purpose of this direction "serious reaction" means that the reaction is fatal, life-threatening, disabling or incapacitating.

## ALL OTHER DRUGS

5. The holder of the licence is required to furnish to the Licensing Authority copies of any reports of individual adverse reactions associated with the use of the product which are serious; that is fatal, life-threatening, disabling or incapacitating, where these originate in the United Kingdom. Reports of such reactions associated with the use of the product abroad are required only where these are not referred to in the product's data sheet or in the scientific literature. Reports of other less serious reactions are not required.

## CLINICAL STUDIES AFTER MARKETING (ALL PRODUCTS)

6. Copies of reports of adverse reactions to the licence holder's products which come to their attention during clinical studies after marketing conducted in the United Kingdom or abroad are required to be furnished to the Licensing Authority (Adverse Reaction Section) in summary form at the end of the study. Any such reaction which is serious; that is fatal, life-threatening, disabling or incapacitating, must however be reported to the Licensing Authority not later than one month after receipt.

## GENERAL

7. This direction is without prejudice to any specific direction made in connection with a particular product and remains in force until withdrawn or amended by a fresh notification in writing by the Licensing Authority.

8. This direction supersedes all previous standard and special directions which are hereby cancelled.

## ANNEX VIII

## APPENDIX 2

ADVERSE REACTION REPORTING BY  
COMPANIES

## INTRODUCTION

Guidance is given here on reporting adverse drug reactions (a) to licensed products, and (b) to products under clinical trial. The forms, in Appendices 2A and 2B, should be used for reporting ADRs occurring in the UK and overseas respectively. Appendix 2C, summarises the reporting requirements. Treatment codes, at least for the patient concerned, should always be broken before reporting.

## (A) REPORTING REQUIREMENTS FOR LICENSED PRODUCTS

It is important for companies to become familiar with the following reporting requirements for licensed products, which replace all previous instructions.

Adverse "events" which are not suspected of being drug related by the doctor attending the patient *should not be reported*. This guidance is concerned with the reporting requirements of adverse reactions or effects which are suspected to be drug related. Such reactions should be reported on the appropriate company yellow forms (see Appendices 2A and 2B) to the address given at the end of this article.

Each report will be given an Adverse Reaction (Registration) Number, which will be sent to the company with the acknowledgement of the report. It may be necessary to submit an initial, incomplete report, which will be augmented with more extensive data when available. Additional data should always state the Adverse Reaction Number of the initial report.

If a company is aware that a doctor has reported a reaction to one of its products directly to the CSM, the company should still report this reaction themselves, informing the Licensing Authority that their report is a duplicate of a previous report, for which full details will be required in order to identify it. This should include the Adverse Reaction (Registration) Number of the original report which will have been sent to the reporting doctor.

Companies are expected to validate fully and follow-up all serious reactions reported by them to the Licensing Authority. All available information should be provided to allow appropriate interpretation of a reaction.

Reports of reactions associated with licensed products arise from a number of different sources. These will be discussed separately.

## 1. REACTIONS OCCURRING IN THE UK

1.1 Spontaneous Reports - All reactions should be reported on company yellow forms (Appendix 2A).

a. **New Drugs** - All adverse reactions or effects associated with new drugs (those listed with a black triangle) must be reported.

b. **Other Drugs** - Only serious reactions or effects associated with other drugs should be reported.

**Serious Reactions or Effects** are those suspected adverse reactions that are fatal, life threatening, disabling, incapacitating, or which result in hospitalization or prolong hospitalization. Serious reactions should be reported immediately, i.e. as soon as they are brought to the company's attention.

1.2 Reports from Clinical Trials conducted within the terms of the Product Licence.

These include reports from Phase IV clinical trials and post-marketing surveillance studies. All serious reactions or effects to all drugs should be reported immediately on company yellow forms (Appendix A). Minor reactions should be reported in summary at the conclusion of each study.

1.3 Reports obtained from the published literature

Companies should provide the details of these reports on company yellow forms (Appendix A). These reports should be followed-up by the company as for any other type of report.

## 2. REACTIONS OCCURRING ABROAD

Only reports of suspected adverse drug reactions which are both **serious and unpredictable** arising abroad (either spontaneous or from a clinical trial carried out under the terms of the licence) should be submitted to the Licensing Authority, using the form given in Appendix 2B. **Minor or predictable reactions or coincidental events should not be reported.** The Medical Department of a licence holder should advise the Licensing Authority if the implications of the collective data base for a reaction change e.g. if a reaction notified in a data sheet ceases to be rare due to collection of such reactions occurring abroad. The UK licence holder should inform the Licensing Authority of suspected adverse reactions occurring abroad, which are brought to the company's attention, even if they are not the licence holder in those countries.

## **(B) REPORTING REQUIREMENTS FOR PRODUCTS UNDER CTX OR CTC OR CTMP\* TRIALS**

Companies are required to report forthwith **serious** adverse reactions or effects associated with the administration of a medicinal product whether occurring in the UK or abroad. The Licensing Authority would emphasize the introduction of the word **serious** meaning fatal, life-threatening, disabling, incapacitating or resulting in hospitalization or the prolongation of hospitalization. Coincidental adverse patient events should not be reported.

However, in clinical trials in high mortality disease states, serious events including deaths are inevitable, and close monitoring of such events by companies is normal practice. To increase patient safety without introducing bias into the study, reports of regular statistical comparisons between adverse events occurring in the different groups of patients studied may be submitted, following prior consultation with the Medicines Control Agency. Companies are encouraged to appoint an independent assessor, who would decode trialists' reports, construct the group sequential analyses and report directly to The Medicines Control Agency.

Minor adverse reactions or effects should be reported in a brief summary, either at the conclusion of the study (if from the UK) or with the PL application (if from abroad). Company Medical Advisers are required to exercise discretion over reaction reporting. It is emphasized that adverse events which are considered to be unrelated to the test drug should not be reported during trials, although full details should always be included in the documentation at the PL stage.

## **REPORTING FORMS**

All adverse drug reactions occurring in the UK or abroad, whether for licensed products or products under trial, should be reported by companies on the appropriate form in Appendices 2A and 2B. Computer-generated forms are acceptable provided that they are legible and follow the same content and layout. Appendix 2A differs from that used previously in that it asks whether the reaction occurred during a clinical trial under a CTX or CTC (in either case the number must be quoted), or whether the report was obtained as part of a post-marketing surveillance study or a "clinical trial on a marketed product". Companies are asked to state whether the reaction has been reported before, to quote the CSM Adverse Reaction Registration number if known and their own reference number. Adherence to this procedure will enable the efficient handling of reports, quick acknowledgement (only for marketed products), and also ensure that appropriate information and subsequent follow-up data is input to the adverse drug reaction computer system without risk of duplication.

The forms should also be employed for ADR reports on products in the CTX scheme. (This includes marketed products where the reaction occurred during a CTX or CTC trial for a new indication).

**Addresses for reports**

**Marketed products :** to the ADR section, Room, 1426

**CTX/CTMP trial products :** to the CTX section, Room, 1118

**CTC trial products :** to the CTC ADR section - Companies A-R Room 1115

Companies S-Z Room 1112

**all at:** Medicines Control Agency,

Department of Health

Market Towers

1 Nine Elms Lane

London SW8 5NQ

**\*CTMP:** The provisions relating to clinical trials on marketed products are described in MAL 32.

## APPENDIX 2A

1. Report reactions and effects as instructed by MAIL 49.

2. Record all other drugs, including self-medication, taken in the previous 3 months, with congenital abnormalities record all drugs taken during pregnancy.

3. Please do not be deterred from reporting because some details are not known.

4. Has this patient's reaction been reported to us previously [YES/NO]; Previous Adverse Reaction Registration No: ( )

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                            |                                                                                             |                                                                                                                         |                                                                                                          |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LICENSING STATUS</b>                                    | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px; margin: 0 auto;">CTX</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px; margin: 0 auto;">CTC</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px; margin: 0 auto;">CTMP</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 100%; margin: 0 auto;">LICENSED/<br/>SPONTANEOUS REPORT</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 30px; margin: 0 auto;">LICENSED/<br/>PMS</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: 100%; margin: 0 auto;">COMPANY'S<br/>REACTION<br/>REPORT NO.</div> |
| <b>IDENTIFYING NUMBER</b><br>(CTX, CTC, CTMP, PL, PMS etc) | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> <div style="display: inline-block; width: 20px; height: 20px; border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; margin: 0 5px;"></div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div> </div> | <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px;"></div>                    |                                                                                             |                                                                                                                         |                                                                                                          |                                                                                                                              |

|                                                                                                |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>NAME AND ADDRESS OF COMPANY DOCTOR</b><br>or other representative of product licence holder | <b>NAME OF PATIENT'S OWN DOCTOR</b><br>(and address if known) |
|                                                                                                |                                                               |
|                                                                                                |                                                               |
|                                                                                                |                                                               |

Signature \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

**NAME OF PATIENT (to allow for linkage with other reports for same patient. Please give record number for hospital patients).**

|                             |            |                             |                    |
|-----------------------------|------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>FAMILY NAME</b><br>_____ | <b>SEX</b> | <b>AGE OR DATE OF BIRTH</b> | <b>WEIGHT (KG)</b> |
|                             |            |                             |                    |

**FORENAMES**  
 \_\_\_\_\_

| DRUGS, VACCINES (Inc. Batch No.),<br>DEVICES, MATERIALS etc.<br><small>Please give Brand Name if known</small> | ROUTE | DAILY DOSE | DATE    |       | INDICATION |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|---------|-------|------------|
|                                                                                                                |       |            | STARTED | ENDED |            |
| Suspected drug etc.                                                                                            |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |
| Other drugs etc. (Please state if no other drug given)                                                         |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |
|                                                                                                                |       |            |         |       |            |

**ADDITIONAL NOTES**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANNEX VIII

## APPENDIX 2B

## SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT

## I. REACTION INFORMATION

|                                                          |             |                  |       |      |                   |        |                      |       |      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-------------|------------------|-------|------|-------------------|--------|----------------------|-------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Patient Initials<br>(first, last)                     | 1a. Country | 2. Date of Birth |       |      | 2a. Age<br>(Yrs.) | 3. Sex | 4 - 6 Reaction Onset |       |      | 8 - 12                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                          |             | DAY              | MONTH | YEAR |                   |        | DAY                  | MONTH | YEAR | CHECK ALL<br>APPROPRIATE                                                                                                                                                                                                                 |
| 7. Describe Reactions including relevant tests/lab. data |             |                  |       |      |                   |        |                      |       |      |                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                          |             |                  |       |      |                   |        |                      |       |      | <input type="checkbox"/> Patient died<br><input type="checkbox"/> Involved or prolonged inpatient hospitalisation<br><input type="checkbox"/> Involved significant disability or incapacity<br><input type="checkbox"/> Life threatening |

## II. SUSPECT DRUGS INFORMATION

|                                          |                                |                                                                                      |
|------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. Suspect Drugs (include generic name) |                                | 20. Did reaction abate after stopping the drug?                                      |
|                                          |                                | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA |
| 15. Daily dose                           | 16. Route(s) of administration | 21. Did reaction reappear after reintroduction?                                      |
| 17. Indication(s) for use                |                                |                                                                                      |
| 18. Therapy Dates (from/to)              | 19. Therapy Duration           |                                                                                      |
|                                          |                                | <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA |

## III. CONCOMITANT DRUGS AND HISTORY

|                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22. Concomitant Drugs and Dates of Administration (Exclude those used to treat reaction.) |
| 23. Other relevant history (e.g. diagnoses, allergies, pregnancy with LMP etc.)           |

## IV. MANUFACTURER INFORMATION

|                                                                     |                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24a. Name and Address of Manufacturer                               |                                                                                                                    |
| 24b. MFR Control No.                                                |                                                                                                                    |
| 24c. Date Received by Manufacturer                                  | 24d. Report source                                                                                                 |
|                                                                     | <input type="checkbox"/> Study <input type="checkbox"/> Literature<br><input type="checkbox"/> Health Professional |
| 25a. Report Type                                                    |                                                                                                                    |
| <input type="checkbox"/> Initial <input type="checkbox"/> Follow up |                                                                                                                    |



## ANNEX VIII

## APPENDIX 2

## ADVERSE REACTION REPORTING BY COMPANIES

These tables replace those in MAIL 46

TABLE 1 - REACTIONS OCCURRING IN THE UK

|                                                                                                                   | All<br>Serious Reactions <sup>(1)</sup><br>or Effects | Minor Reactions |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Licensed Products                                                                                                 |                                                       |                 |
| Spontaneous reports (New Drugs <sup>(2)</sup> )                                                                   | A                                                     | A               |
| Spontaneous reports (Other Drugs)                                                                                 | A                                                     | N               |
| Clinical Studies after marketing<br>(within terms of current data sheet<br>or summary of product characteristics) | A                                                     | B               |
| Products under Trial                                                                                              |                                                       |                 |
| Product under CTC or CTX or CTMP                                                                                  | A                                                     | B               |

TABLE 2 - REACTIONS OCCURRING ABROAD

(including those in clinical studies after marketing)

|                                                                                         | All<br>Serious<br>Reactions<br>or Effects | Serious and<br>Unpredictable <sup>(3)</sup><br>Reactions or<br>Effects | Minor<br>Reactions |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Products licensed in the UK                                                             | n/a                                       | A*                                                                     | N                  |
| Products under CTC or CTX in<br>the UK (i.e. usage not covered<br>by a product licence) | A or A*                                   | n/a                                                                    | C                  |

## Key

1. 'Serious reactions or effects' means all suspected adverse reactions which are fatal, life-threatening, disabling, incapacitating or which result in hospitalization or prolong hospitalization.
2. 'New drug' means a medicinal product for which a black triangle must be shown in the data sheet and promotional material.
3. 'Unpredictable' means not previously referred to in the warnings, precautions or contraindications section of the data sheet, the summary of product characteristics or the product licence.

A = report immediately on the form in Appendix 2A.

A\* = report immediately on the form in Appendix 2B.

B = report in summary at conclusion of trial or study.

C = report in summary at conclusion of the UK trials or at the time of a product licence application.

N = Not required. n/a = not applicable.

**ANNEX VIII****APPENDIX 3****REPORTS OBTAINED FROM PUBLISHED  
LITERATURE**

Guidance on the reporting of adverse drug reactions by pharmaceutical companies was provided in Appendix 2. Further amplification of this guidance is given below in respect of the reporting of adverse reactions reported in the published literature.

1. Product Licence holders are expected to maintain current familiarity with the indexed literature relating to the safety of the products which they market, and they are responsible for notifying adverse reactions reported in both the UK and foreign literature.
2. Literature reports should be dealt with in the same way as other adverse reaction reports thus, the pattern of reporting should follow that indicated in Appendix 2C.
3. Reactions from the UK literature should be reported on a company yellow form (Appendix 2A), those from abroad on a CIOMS form (Appendix 2B)
4. All literature reports from the UK or abroad should be accompanied by a copy of the original published report, providing its full reference, and translated into English where necessary.
5. Clinical follow-up of reactions reported in the literature should be carried out by the licence holder when it is necessary to obtain additional relevant information.

While the Licensing Authority also scans published literature, and may enter case reports onto the adverse reactions data base, steps are taken to ensure so far as possible that the same published report forwarded by a pharmaceutical company does not result in duplicate entries on the database.

## ANNEX VIII

## APPENDIX 4

## GUIDELINES ON POSTMARKETING SURVEILLANCE

Joint Committee of ABPI, BMA, CSM and RCGP

### Introduction

These guidelines are intended for company-sponsored post-marketing surveillance studies, whether carried out by a company directly or indirectly through an agency or other intermediary. They have been formulated and approved by the Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), the British Medical Association, the Committee on Safety of Medicines, and the Royal College of General Practitioners.

Any departure from these guidelines, which gives cause for concern that a post-marketing surveillance study seems to be promotional in intent, may be submitted to the Code of Practice Committee of the ABPI for adjudication as a possible breach of that code.

### Guidelines

- (1) These guidelines are intended for post-marketing surveillance observational cohort studies sponsored by pharmaceutical companies.
- (2) Post-marketing surveillance involves the collection of clinical data, primarily on drug safety, on marketed medicines used in everyday clinical practice.
- (3) Post-marketing surveillance studies will normally entail the use of the product in accordance with the summary of product characteristics (data sheet). Information about marketed medicines used at the discretion of clinicians outside the terms of the product licence should not be excluded from the analysis of the results of a post-marketing surveillance study, but should be separately reported.
- (4) The following features are essential in the design of company-sponsored post-marketing surveillance studies. There should be a valid medical reason for undertaking the studies. The design and methods used must permit the achievement of the stated scientific and medical objectives. The study must not be designed for, or conducted as, a promotional exercise.

(5) Before the start of such a post-marketing surveillance study a document must be drawn up explaining the aims and objectives of the study, the methods to be used, and the record keeping which is to be maintained.

(6) The plans of all post-marketing surveillance studies by pharmaceutical companies will be filed in a register held by the Medicines Control Agency of the Department of Health. The ABPI will hold a voluntary register.

(7) It is useful to distinguish between prospective and retrospective post-marketing surveillance studies. In prospective studies the patient is recruited from the day the qualifying prescription is written and clinical experience is monitored from that time onwards. In retrospect studies the patient is identified at some point after the medicine has been prescribed. The clinical record will be from the date of the qualifying prescription. Studies on these patients (3) can be continued thereafter by further monitoring, either on or off the treatment.

(8) In prospective studies patients collected should be identified for inclusion in the study only after the decision to prescribe a particular medicines has been taken. The clinical justification for prescribing the particular medicine for each individual patient must be recorded at the outset by the prescribing doctor in the study documents for that patient.

(9) The Committee on Safety of Medicines has indicated the type of drugs on which post-marketing surveillance will normally be expected. Detailed proposals regarding such studies should be produced when a product licence application is originally submitted to the Medicines Control Agency. Any subsequent proposed variation in the study plan should be reviewed with the Adverse Reaction Unit of the secretariat of the Committee on Safety of Medicines before implementation.

(10) Any post-marketing surveillance study which gives cause for concern because it seems to be a sales promotion may also be reported to the Code of Practice Committee of the ABPI for adjudication regarding a possible breach of the code of practice.

(11) The medicines used in company-sponsored post-marketing surveillance studies shall be prescribed and supplied to patients by prescription in the normal way - for example, in National Health Service practice by an FP10 form written by the general practitioner or by the usual hospital methods.

(12) The company must not indicate that a study has been "approved" or "requested" by the Committee on Safety of Medicines in any literature or communication which is not confidential to the Committee on Safety of Medicines or the Department of Health or both.

(13) Responsibility for the design, conduct, and analysis of the study shall be vested in a company's medical department under the supervision of a medical practitioner registered in the United Kingdom, and whose name will be recorded in the documents.

(14) Company representatives should not be involved in such a way that the study can be seen as a promotional exercise.

(15) Interim and final reports should be made available without undue delay to participating doctors and lodged with the Committee on Safety of Medicines. A final report should be made available for publication.

(16) Doctors must be reminded of their commitment to notify adverse drug reactions to the Committee on Safety of Medicines. Any reporting requirements of adverse drug reactions imposed by the Committee on Safety of Medicines, the Medicines Control Agency, Department of Health, or the industry must be observed. Participating companies should ensure that doctors taking part in sponsored post-marketing surveillance studies notify the company's medical department immediately of any suspected adverse drug reaction which occurs during the course of the study.

(17) Normal standards of professional confidentiality must be exercised.

## Remuneration

(18) No inducement to undertake a study shall be offered to, requested by, or given to a doctor participating in a company-sponsored post-marketing surveillance study.

(19) Subject to compatibility with NHS guidance and terms of service reasonable payment may be offered to the doctor as a recompense for completing record forms and expenses incurred in the work involved in a company-sponsored post-marketing surveillance study. A scale of fees appropriate for this purpose shall be drawn between the ABPI and the BMA.

## ANNEX III

# GUIDELINES ON SAFETY AND EFFICACY REQUIREMENTS FOR HERBAL MEDICINAL PRODUCTS

### Safety

Applicants are asked to pay particular attention to providing supporting data for those ingredients not currently on Schedule 1 of the General Sales List.

New animal studies will not normally be required, but all available literature must be provided. In the assessment of safety, Medicines Control Agency will rely on the work of other agencies as far as possible.

Acceptable evidence of the safety of a herbal medicinal product might include:

- a. The ingredients are accepted in a food at the doses used.
- b. The product is administered topically to unbroken skin.
- c. Another recognised expert committee is satisfied as to safety at the dose and route proposed.
- d. the ingredients are already on Schedule 1 of the GSL and no evidence of hazard exists.



### Efficacy

#### Minor Conditions

Many herbal medicinal products are used to treat conditions capable of self-diagnosis. The Medicines (Labelling and Advertising to the Public) Regulations, 1978 (SI 1978 No 41) Schedule 2, parts I-IV give a useful guide to the conditions suitable for self-diagnosis and treatment.

For products whose indications would be acceptable for advertising under SI 1978 No 41 and in the absence of documentary evidence on results of pharmacological tests and clinical trials, the Medicines Control Agency is prepared to consider appropriate bibliographies or similar publications relating to the use of the active ingredients in identical or similar diseased states as sufficient evidence that efficacy has been established. Relevant references in full should accompany licence applications.

Where licences are granted in such circumstances, the Medicines Control Agency will require the label to include statements along the lines "A herbal remedy, traditionally used for the symptomatic relief of ..." and "If symptoms persist, consult your doctor". The word "symptomatic" will be omitted if inappropriate.

#### Other Conditions

For herbal medicinal products which are indicated for conditions not acceptable for advertising to the public in Schedule 2, parts I-IV of SI 1978 No 41 and for all herbal medicinal products available on prescription only, fuller evidence of efficacy will be required. The Medicines Control Agency should be provided with details of all clinical trials that have taken place including patient selection criteria, randomisation process, composition of placebo control and clinical assessment parameters. Confirmation should be provided that preparations used in the trials had identical composition to that for which a product licence application is made.

## ANNEX IV

# GUIDELINES FOR SUSTAINED RELEASE THEOPHYLLINE PREPARATIONS

1. Full validation should be supplied of the proposed dissolution method, together with justification of the choice of percentage release limits; these data should demonstrate that the method is capable of differentiating between batches of the product of varying bioavailability.

2. Satisfactory evidence should be supplied demonstrating that the rate of dissolution is largely independent of changes in pH.

3. A specific assay for theophylline should be used for monitoring plasma levels in the bioavailability studies.

4. A single dose study is required to determine the pharmacokinetic profile of the preparation and to determine the extent of dose dumping. A suitable protocol guide is:

4.1 A single dose 3-way cross-over study (or 2-way cross-over studies to provide similar data) should be conducted. One group will be of fasting subjects who have ingested an oral solution of theophylline: a second group will be of fasting subjects who have ingested the sustained release preparation: a third group will be of subjects who have received the sustained release preparation immediately after a standard meal designed to maximally delay gastric emptying and maximally increase gastric pH. If a theoretical possibility of dose dumping exists involving other physiological mechanisms, the experiment should be designed to take account of this.

5. a multiple dose study should be performed to show that the therapeutic and non-toxic blood levels can be achieved in the subjects at the stated dosage schedule. A suitable protocol guide is:

5.1 A multiple dose study at steady state should be conducted to determine the therapeutic occupancy time (time within 20-10 mg/l peak and trough levels - C max and C min) and the intersubject variations.

6. Working details for all studies should be standardised as follows:

6.1 Plasma levels of theophylline should be measured over regular, frequent intervals, so that any extrapolated segment of the AUC is not greater than 20%.



6.2 The subject for these tests should be adults aged over 18 who may be volunteers or asthmatic patients; they should otherwise have no history of serious or chronic organ system disease; they should be non-smoking and drug free (if volunteers), or the smoking history/concomitant drug therapy should be recorded (if asthmatic patients); they should be within 20% of the normal weight for their sex height.

6.3 All dosage administered, other than when fasting is specified, should be given immediately after food.

6.4 A careful record should be made of the intake of any xanthine containing food or beverage taken from 24 hours before a study or throughout the study.

6.5 If asthmatic patients are to be used, they should be previously dose titrated to minimise the possibility of inefficacy or toxicity during the study.

6.6 All tests must be performed on production run samples of the product (or laboratory batches may be used provided that in vivo studies are validated by an additional single dose study in volunteers), except for those samples made outside of the specification during the pharmaceutical development or for the purpose of pharmaceutical dissolution validation studies.

7. The following statistical considerations should apply to the studies:

7.1 The number of subjects in each study should be at least 12 and should provide adequate statistical power to distinguish the effects of formulation on bioavailability of the drug from other individual variables. Calculation of confidence limits for the expected difference between formulations should be included.

7.2 The results should be expressed numerically and graphically as individual plasma levels/time from which should be calculated C max, T max, C min, T min, AUC over the test period of dosage interval; and as mean data and Standard Deviation.

8. The following comments relate to the presentation of data for prescribers and pharmacists:

8.1 As it is not possible to ensure a bioequivalence between different sustained release theophylline products for individual patients, it is important that each patient should be individually titrated, by clinical assessment and therapeutic drug monitoring, to a suitable dosage regime for any particular product. After an effective therapeutic regime is attained, it is important that practitioners, pharmacists and patients are aware of the possible dangers of inefficacy or toxicity if an alternative sustained release theophylline preparation is substituted. (This may be a particular hazard in the UK because the products are available "P" without prescription, likewise there may be a hazard if the doctor prescribes without using the brand name, or if the preparation used in hospital is unknown by the GP).

8.2 It is recommended that a characterisation of the pharmacokinetic profile of each preparation is recorded in the data sheet and package inserts, with a warning against inter-product substitution after an effective stable regime has been attained. The importance of dose titration should be stressed.

8.3 The application should include validated recommendations for a suitable dosage regime in children, the elderly, and smokers.

9. The Medicines Control Agency anticipates that companies with existing licences would update their data base, in accordance with guidelines, for presentation to the MCA at the time of product licence renewal.

## ANNEX V

# GUIDELINES FOR HYDROCORTISONE OTC TOPICAL STEROIDS

1. Some hydrocortisone preparations can safely and usefully be offered for sale to the public for self-medication and the Medicines Control Agency has issued detailed guidelines about what sort of products may be regarded as suitable.

2. Products approved for this purpose by the Medicines Control Agency will be excluded from the POM category by being listed by name and licence number in a new Schedule to the POM Order, as the opportunity occurs. All other corticosteroid products licensed for human use will remain POM.

### 3. WHAT IS LIKELY TO CONSTITUTE AN ACCEPTABLE APPLICATION ?

3.1 Only Hydrocortisone and Hydrocortisone Acetate preparations will be considered.

3.2 The maximum strength is 1 per cent.

3.3 The vehicle must be a cream or ointment.

3.4 The suitability of the cream or ointment base and its possible effect on bioavailability of the Hydrocortisone will be considered by the Medicines Control Agency. Excipients which significantly increase the bioavailability at the maximum strength will not be suitable.

3.5 Evidence of clinical efficacy and/or bioavailability will be required for low strengths or novel formulations.

3.6 The only indications are to be irritant dermatitis, contact allergic dermatitis and insect bite reactions. These indications may be worded in advertising and labelling but the term "eczema" should not be used; "rash" and "dermatitis" would need qualification.

3.7 The contraindications should be : use on the eyes/face, ano-genital region, broken or infected skin including cold sore, acne and athlete's foot.

3.8 The product should not be recommended for use on children under 10 years of age without medical supervision.

3.9 The product label should carry the following warning: "Do not use in pregnancy without medical advice".

4  
v

3.10 The dosage instruction should be: "use sparingly over a small area once/twice a day for a maximum period of one week".

3.11 The labelling must state: "If the condition is not improved, consult your doctor".

3.12 The label should state clearly "Contains Hydrocortisone", except where the product name includes hydrocortisone and appears on the label.

3.13 The pack size must be between 10 and 15 grams.

3.14 Any package insert should be limited to the information required by the Medicines (Leaflets) Regulations 1977 (SI 1977 No 1055).

#### 4. HOW WILL APPLICATIONS BE HANDLED ?

4.1 Companies will need to hold or obtain a separate licence for a product specifically designed (in accordance with the foregoing guidelines) for over-the-counter sale. Since products are to be excluded from the POM category by name and licence number, a single licence cannot cater for both an OTC product and a POM product.

4.2 Licence applications already submitted to the Department, and not yet granted, may be amended by companies on request, to accord with the guidelines.

4.3 The Medicines Control Agency will, as a rule, assess the suitability of particular products for OTC sale without further reference to the CSM, but reserves the right to consult the CSM about new points of particular difficulty.

#### 5. LEGAL CONSIDERATIONS

5.1 The Licensing Authority cannot, as a matter of law, confer P status on a Hydrocortisone product by inserting a provision to that effect in a product licence. All that can be done is to recommend to Ministers that the POM Order be amended - for example, by recommending the inclusion of a list of products in the POM Order which are to be exempt from POM status. A company's request that its product be listed in this way in the POM Order will not, therefore, form part of the formal licence application and will not fall within the scope of section 21 of the Act. Accordingly, the Licensing Authority will be free to inform applicants, without having consulted the CSM, that a product cannot be recommended for listing in the POM Order, or can be recommended only if certain changes are made or conditions satisfied.

5.2 All products containing Hydrocortisone have to be categorised as POM at the time the licence is granted, and that will not change. If POM Order is granted so that a particular product is exempted, its legal status is P. Any statement to the contrary in the licence would have no effect.

5.3 Amendments to the POM Order are made, not at fixed intervals, but whenever enough proposed changes have accumulated to justify embarking on the process (which includes formal consultation with interested organisations). Licensed products approved for OTC sale would be exempted from POM status by an amendment to the POM order within the following six months or so. Until then they would have POM status.

## TEXTO 5

"Guidelines on Good Clinical Research Practice; The Association of British Pharmaceutical Industry (A.B.P.I.), March 1988."

Recomendaciones sobre Buena Práctica de Investigación Clínica, A.B.P.I. (Asociación Británica de la Industria Farmacéutica), marzo 1988.

# **GUIDELINES ON GOOD CLINICAL RESEARCH PRACTICE**



**The Association of the British Pharmaceutical Industry**

12 Whitehall London SW1A 2DY

©The Association of the  
British Pharmaceutical Industry  
12 Whitehall London SW1A 2DY  
March 1988



## **FOREWORD**

The original report on *Good Clinical Research Practice* was first issued in 1986 as a statement, but not as a policy document. It was intended that its status should be reassessed after a period of 18 months in the light of its general use within the pharmaceutical industry. That has now occurred, and it is apparent that the report has assumed the status of ABPI guidance.

The report has therefore been revised and updated and is now issued as definitive Association guidance on this important topic.

FRANK WELLS

*Director, Medical Affairs*

April 1988

## CONTENTS

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introduction                                              | 5  |
| 2. Selection of investigators and centres                    | 5  |
| 3. The protocol                                              | 6  |
| 4. Case report form (CRF) design                             | 8  |
| 5. Ethics committees                                         | 8  |
| 6. Informed consent                                          | 8  |
| 7. Monitoring of clinical studies                            | 9  |
| 8. Investigator agreements                                   | 12 |
| 9. Reports of volunteer studies and clinical trials          | 12 |
| 10. Statistics                                               | 13 |
| 11. Supplies for clinical trials                             | 14 |
| 12. Quality assurance                                        | 14 |
| 13. Archiving                                                | 15 |
| 14. Conclusion                                               | 15 |
| References on the conduct of clinical trials                 | 16 |
| Appendices                                                   |    |
| I Membership of the working party                            | 17 |
| II Glossary of terms                                         | 17 |
| III Declaration of Helsinki (as revised in Venice 1983)      | 18 |
| IV Draft provisions for volunteer agreement and consent form | 21 |

## **1. INTRODUCTION**

The Association of the British Pharmaceutical Industry established a Working Party on Good Clinical Research Practice in late 1984, the membership of which is described in Appendix I. The Working Party met regularly to achieve its remit of studying the subject of Good Clinical Research Practice with a view to preparing a report and position paper as guidance for ABPI member companies. In the first few months of 1988 this working party was reconvened, with the remit of reviewing both the report and its status.

These guidelines concentrate on aspects of Good Clinical Research Practice covering Phases 1-4. Post-Marketing Surveillance is not covered in this paper, as it has been considered in a separate document (Reference 1, Post-marketing Surveillance Guidelines, 1988). It is sometimes difficult to differentiate between Good Clinical Research Practice and advice for investigators when conducting clinical trials. This document is intended to set out standards, whilst also being of practical use. References are given to other Codes and guidance notes which also bear on the same subject and these documents should be used in conjunction with this report. A glossary of terms appears at Appendix II.

These guidelines are intended for studies in Europe, particularly in the UK. If they are followed they may be considered suitable for pivotal studies for new drug applications (NDA's). Whenever studies are to be done on an innovative new drug (IND), the pertinent regulations must be followed.

## **2. SELECTION OF INVESTIGATORS AND CENTRES**

It is first necessary for the company medical adviser to define the requirements for specific studies.

The following criteria are important in the selection of investigators and centres:

### **2.1 Investigator experience**

A good investigator should have appropriate qualifications and experience and sufficient time to devote to the study, and be familiar with the demands a study places upon his resources.

### **2.2 Location**

The protocol defines the location which can be a hospital, a university research centre, a contract laboratory or a general practice.

### **2.3 Facilities and Staff**

Good investigators will have adequate facilities, including equipment and space, particularly for the calibration of instruments and medical and clerical staff to support the research. The personal availability of the investigator should be explored. The protocol detail can define minimal requirements for equipment and staff. A local study co-ordinator can help to minimise problems at an early stage.

### **2.4 Involvement with other Studies**

It should be checked whether the investigator is currently running other studies which might make a demand on his time, energy, patients and material resources. The investigator must have sufficient time to conduct the study.

### **2.5 Availability**

If the investigator appears to be disorganised and rushed, questions ought to be raised about scheduling, staff and his management of time. It is safe to anticipate that over-extended or disorganised clinicians will have little time to fill out case report forms (CRF), to keep records, to return telephone calls or to discuss the study. The company should ensure that the investigator will fulfil the requirements of the study.

### **2.6 Adequate subject population**

Investigators should have an adequate subject population with one specific illness under study. It may be necessary to obtain the co-operation of other physicians to obtain a sufficient number of patients.

In order to establish a realistic timetable it may be useful to review retrospectively, or prospectively, patients' notes over, for example, an 8 week period to identify those patients who would have qualified for the study. The investigator would check whether the patients so identified:

- a) Were in hospital or clinics for the required duration of the study.
- b) Would meet all inclusion/exclusion criteria.
- c) Could have been managed in a manner compatible with the proposed protocol.

Such a review would also assist in confirming the suitability of the proposed centre.

## **2.7 Ethics Committee Approval**

The constitution, composition, suitability and requirements of the local ethics committee should be noted and the time necessary for approval of the study ascertained (Section 5).

## **2.8 Multicentre studies**

Special provisions should be made for such studies. One investigator may be selected to act as a co-ordinator. Provision should therefore be made to ensure adequate liaison with the investigators through the co-ordinator.

All the above issues should be raised during one or more pre-study visits, details of which should be adequately documented.

# **3. THE PROTOCOL**

Every clinical trial should have a written and signed protocol. Each clinical protocol should be complete and comprehensive containing details of the aims of the study, the rationale for the study design and the procedure relating to selection, exclusion, participation and withdrawal of each patient.

The protocol, with its appendices, should contain all the written documentation required by the investigator and his colleagues to conduct the study. While protocols may differ according to the objectives of the study, the overall structure is the same regardless of the phase of the study.

A protocol should be written to meet the following requirements:

- a) The protocol must meet the objectives of the study.
- b) The study must be ethical and approved by a properly constituted ethics committee (see Section 5). The protocol should provide for the protection of the rights of the subjects taking part in the study.
- c) The study parameters should be sufficiently sensitive to measure the putative effects of the drug under investigation.
- d) Adequate measures should be included to determine the safety of the drug.
- e) The study design must be practical and acceptable for the investigator.
- f) The protocol must meet all legal/regulatory requirements.
- g) The number of patients involved in the study should be stated and justified.

## **Protocol Checklist**

- |     |                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.1 | Standard cover page     | Protocol title, date of protocol and space for recording amendments, protocol number, test medicine (name, form, strength), comparator medicines, regulatory status, name of sponsor, name, address and telephone number of monitor, name of principal investigator and associates, signatures of approval. |
| 3.2 | Objectives of the study | Both major and minor objectives must be clearly stated.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3.3 | Rationale of the study  | Include description of the medicine, mode of action and a statement on toxicology/safety aspects.                                                                                                                                                                                                           |

|      |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.4  | Subject selection                             | Number of subjects to be studied, sex, age range, inclusion, exclusion, selection and any rejection criteria.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3.5  | Study design                                  | Single or double blinding, control methods (within or between patients), placebo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3.6  | Drug treatment plan                           | Form and strength of dose, times of administration, route, duration of treatment, number of doses per container, labelling, storage conditions, return of medicines.                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3.7  | Parameters to be measured                     | For entry into the study, for efficacy, for safety, for compliance.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3.8  | Follow-up procedures                          | Follow-up procedures to be adopted.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 3.9  | Adverse events                                | Procedures for evaluating adverse events including severity, timing, and attribution and also for reporting serious adverse events (Reference 2, DHSS Standard Direction on Reporting of Adverse Drug Reactions), and code breaking procedure.                                                                                                                                                                                   |
| 3.10 | Monitoring of trial progress                  | Methods of monitoring, handling of trial deviations and other protocol violations.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 3.11 | Conditions for modifying or terminating study | Include reference to ethics committee for approval of protocol changes, where appropriate.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3.12 | Forms, data handling, statistics and analysis | Administrative procedures (eg forms, supply of medications, data handling), and statistical considerations (Section 10).                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3.13 | Auditing procedures                           | Necessity, frequency.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.14 | Review and consent procedures                 | As appropriate, include information on the ethics committee, patient or volunteer consent forms, statement of ethics (Declaration of Helsinki 1964 as revised in Venice in 1983) (Appendix III). ABPI/RCGP/BMA Code of Practice for the Clinical Assessment of Licensed Medicinal Products in General Practice, April 1983 (Reference 3). The subject's general practitioner should be notified. Volunteer contract and payment. |
| 3.15 | Compensation for patients                     | Guidelines on compensation for Drug-Induced Injury, ABPI, August 1983 (Reference 4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 3.16 | Flow chart of the study                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3.17 | Criteria for closure of the trial             | Criteria including planned duration and reasons for premature closure                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.18 | Publication policy                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 3.19 | Formal agreement                              | Specify existence of a formal agreement, including reference to investigator payment.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.20 | Appendices                                    | Include volunteer or patient information sheet, measurements of response variables, collection of specimens etc, case report forms (CRF), (each CRF should be signed by the person accredited to the study), list of investigator responsibilities.                                                                                                                                                                              |

For a new chemical entity or a novel formulation of an established medicine, summaries of toxicology and safety data should be appended to the investigator's brochure and protocol (Reference 5, ABPI Guidelines on Data Needed to Support the Administration of New Chemical Entities to Non-Patient Volunteers, 1985).

Each protocol and amendment should be reviewed and signed by both the company medical adviser and the clinical investigator. It should receive regulatory approval if relevant. A formal check list of approvals, including that of the investigator, should be retained with the protocol master copy and any protocol amendments. Where appropriate a section on the management of overdose will be included in the investigator's brochure, and/or protocol.

#### **4. CASE REPORT FORM (CRF) DESIGN**

The CRF must reflect the protocol and provide for the collection of appropriate demographic and historical data for the subject and recording of efficacy and safety endpoints and adverse event data. The accuracy and completeness of clinical trial data collected are heavily dependent on the preparation of appropriate case report forms which should aim at both ease of recording and ease of analysis. The implications of the Data Protection Act should be borne in mind, with regard to patient confidentiality and patient access to computerised data.

The CRF should contain provisions for signature by the investigator as a correct record. A copy of the definitive CRF should be retained with the protocol master copy.

#### **5. ETHICS COMMITTEES**

All protocols for clinical trials should be reviewed and approved by a properly constituted independent ethics committee. A copy of the approval should be held by the sponsor. The objectives of the ethics committees are to protect subjects of research, to preserve their rights and to provide public reassurance. Ethics committee approval also protects investigators and institutions.

In 1964, the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland adopted the Declaration of Helsinki—recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. This was revised by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan in 1975 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy 1983 (Appendix III). The 1987 Medico-Pharmaceutical Forum booklet entitled: 'Clinical Trials', (Reference 6) also includes a detailed chapter on ethics committees. The definitive report on ethics committees, supported by the ABPI, was published by the Royal College of Physicians of London in September 1984 (Reference 7). This document is titled 'Guidelines on the Practice of Ethics Committees in Medical Research'. The ABPI recommends that these documents be taken into consideration and reference should be made to them, when information such as composition, constitution and conduct of ethics committees is required.

#### **6. INFORMED CONSENT**

The purpose of informed consent is to ensure that the person who is a subject for human experimentation of any form is made fully aware of that experimentation and his/her own rights and responsibilities within that experiment. Freely given informed consent protects the subject, investigator and the institution. Subjects should be provided with pertinent information and be able to volunteer without pressure to participate. They should also be given every opportunity to ask questions about their involvement in the trial. They should be free to withdraw from the trial at any stage.

Informed consent should be written but, if not, there should be a statement in the CRF, with the investigator's signature that verbal consent has been given. For non-patient volunteers, consent must be written. Written or verbal consent should be obtained only after an explanation of the study, its aims, the comparator treatments (including placebo), benefits and risks and where appropriate, an explanation of alternative standard recognised medical therapy has been given. It may be preferable to obtain the signature of a witness to the fact that the subject comprehends what is involved and has been given the opportunity to ask questions. If so this should be recorded.

In studies on subjects who are unable to give consent for any reason such as unconscious patients, consent preferably in writing, should be obtained from spouse, parent, guardian or other close relative. As detailed in the Declaration of Helsinki, when a minor is able to give consent, this should be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian (Appendix III). A patient consent form is dependent on the type and complexity of the study.

##### **6.1 Elements of Informed Consent**

The following are elements that should constitute informed consent. If consent is to be verbal rather than written then a statement covering these elements should be part of the protocol so that the investigator knows what he has to transmit to the subjects.

The elements of informed consent are dependent upon the complexity of the study, nature of the compound under investigation and its stage of development. The nature and scope of the informed

consent should be part of the review procedure carried out by the ethics committee reviewing the study.

The subject should be told of the following aspects:

- 6.1.1 The trial is a research procedure, the nature and type of which will be explained.
- 6.1.2 The scope, aims and purpose of the research are usually described together with known and foreseeable risks and discomforts the subject might experience on participating in the study.
- 6.1.3 The known benefits if any of participating in the study will be explained.
- 6.1.4 Appropriate alternative therapies should be disclosed so that the individual can determine whether or not he wishes to participate in the study.
- 6.1.5 That his/her participation in the study is confidential, but the patient should be made aware that this participation may be disclosed to a Regulatory Authority.
- 6.1.6 Any compensation plan available will be explained to the subject should he/she be injured by participating in the study. For volunteers, reference should be made to the 1988 Guidelines for Medical Experiments in Non-Patient Human Volunteers (Reference 8). For patients, reference should be made in addition to the 1983 ABPI Guidelines on Compensation for Drug Induced Injury (Reference 4).
- 6.1.7 The name and telephone number of appropriate contact points should be given to the subject in case needed whilst participating in the study.
- 6.1.8 An emphatic statement that the participation is entirely voluntary.
- 6.1.9 Adequate time should be allowed for the subject to decide whether he/she wishes to participate in the study. This may not always be possible with certain medicines such as antibiotics.
- 6.1.10 Statements laying out the circumstances under which the subject's participation in the study would be terminated.
- 6.1.11 The fact that he/she has the right to withdraw from the study at any time without prejudice.
- 6.1.12 Disclosure of any medicines (or alcohol) currently being taken is required. Subjects should also inform the investigator of any changes in other drug use occurring during the study. The possibility of drug addiction by the subject should be explored. Subjects will also be told that their general practitioner will be informed of their participation in the study.
- 6.1.13 Disclosure of any new findings which adversely affect the safety of the subject that may become available on the compound under investigation during participation in the study.
- 6.1.14 The approximate number of other people participating in the particular study.
- 6.1.15 The consent form will contain a statement to the effect that the subject has understood the clinician's explanation. It is signed by the subject and preferably by a witness to the explanation who is unconnected with the trial. The subject should be allowed to keep the written explanation for future reference. Copies of the informed consent form should be kept by the company and by the investigator. The Data Protection Act should be borne in mind.

## **7. MONITORING OF CLINICAL STUDIES**

### **7.1 Responsibilities of study monitors**

The main responsibility of the designated study monitor is to oversee the progress of the study and to ensure that it is conducted and reported in accordance with the protocol. The study monitor should be adequately qualified and experienced and be fully cognisant of the drug under investigation and the protocol and its requirements. The monitor may be either medically or scientifically qualified.

Monitoring is normally conducted by on-site visits to the investigator at regular intervals to determine study progress, and protocol compliance, to check and retrieve case report forms and to check trial supplies. On-site monitoring may be supplemented by telephone calls, of which a written record should be kept, and written communications. Full records should be carefully

maintained. Monitors should ensure that they or some other responsible and appropriate company person(s) are available to the investigator at any time for consultation or for the reporting of suspected adverse drug reactions.

## **7.2 Pre-Trial Visit(s)**

The purpose of the pre-trial visit is to check and record general and specific aspects of the trial. These may include:

- 7.2.1 Assessment of the investigator's experience, competence in trials, the feasibility of the protocol requirements in that unit, confirmation of his understanding of the drug and the nature of the study and his understanding of his obligations in undertaking the study.
- 7.2.2 Discussions with other staff associated with the trial including nursing staff, technicians and pharmacists.
- 7.2.3 Confirmation of procedures such as adverse reaction reporting (Reference 2), financial agreement, study agreement, confidentiality agreement, and publication plans.
- 7.2.4 Confirmation that regulatory requirements, ethics review committee procedures, and informed consent procedures will be met.
- 7.2.5 Explanation of procedures regarding the safe keeping and storage of drug supplies, trial code and of breaking the code under the conditions described in the protocol.
- 7.2.6 Assessment of the unit's ability to undertake data analysis where applicable.

Immediately prior to the proposed starting date it may be advisable to visit the unit to ensure the investigator has all the required materials, CRFs, drug supplies, patient leaflets and diaries as appropriate.

Relevant details should be recorded and a copy may be provided to the investigator.

## **7.3 Laboratory and Clinical Measurements**

The study monitor should consider *a number of* aspects, when discussing the study with the investigator. These should include an assessment made at the pre-monitoring visit, with a record of the facilities available, and of the competence and experience of the proposed unit, investigator and his staff to undertake the measurements defined in the protocol.

### **7.3.1 Laboratory**

- a) Laboratory methods of assay and laboratory normal values should be obtained at a pre-trial visit. In long term trials it may be necessary to obtain laboratory normal values at the end of the study for comparison. It is relevant to review the laboratory's quality control procedures.
- b) In multicentre trials, investigations should be undertaken at a central location wherever possible to avoid inter-laboratory variations. If this is not feasible there may need to be standardisation and checking against reference samples.
- c) Consideration should be given to random checking of appropriate measurements, for example standard reference samples during drug assays. Laboratory methods (good laboratory practice) whether in-house or on contract should be detailed.
- d) Details should be given on how blood samples should be obtained, stored, transported and analysed.
- e) References to methods should be quoted.

### **7.3.2 Clinical**

- a) Variations in methods and standards between investigators in a multicentre study should be minimised as far as possible.



- b) Investigational measurements should be accurately defined in the protocol—for example BP lying (after x minutes) diastolic (phase IV or V), ECG (full 12 lead or rhythm strip), serum calcium fasting (with or without compression).
- c) Procedures should be defined to ensure full patient comprehension for any tests in which lack of understanding could influence results—for example visual analogue scales, glucose monitoring.
- d) All procedures should be referenced, either in the text or detailed in an appendix.
- e) Published references to methods should be quoted whenever possible.

#### **7.4 Monitoring Visits During Study Period**

Regular visits should be made to all trial centres during the study period. The frequency of these visits must depend upon the nature of the study.

An in-house record of the visit should be kept, and a copy given to the investigator, if appropriate.

The monitoring visit should normally include:

- 7.4.1 Assessment of overall progress of the study including the investigator's and his staff's active participation and the continuing ability of the centre to participate in the study.
- 7.4.2 Determination of the recruitment status since the last visit, number of withdrawals or drop-outs and the reasons, and the situation regarding adverse drug reactions.
- 7.4.3 Collection of CRFs. It is preferable that these are checked with the investigator for a preliminary assessment of the completeness, legibility, adherence to the protocol, particularly inclusion/exclusion criteria, signatures, aberrant values etc. If possible, the CRFs should be compared against original notes. If corrections are made on case record forms they should be authorised and initialled by the investigator.
- 7.4.4 Checking medicine supply records. This may involve visiting the pharmacist to ensure sufficient medicine supplies to allow uninterrupted progress of the study including checking expiry dates of batches in stock and checking storage conditions of trial supplies.
- 7.4.5 Collection, where appropriate, of unused or returned drugs.
- 7.4.6 Collection, where appropriate, of samples for analysis
- 7.4.7 In addition to checking CRFs any other raw data such as Holter tapes and photographs should be checked for correct labelling, dating, and signatures.
- 7.4.8 Ascertainment of any problems which have arisen or are foreseen.

Following the visit and collections of CRFs, the forms should be reviewed and any recommendations which might arise should be recorded by the monitor.

The monitor must ensure that the investigator is kept fully informed of all matters relating to the study which could impinge on the safety or ethics of the study.

#### **7.5 Monitor's responsibilities after clinical completion of the study**

The study monitor should:

- 7.5.1 Ensure completion and documentation of all laboratory investigations.
- 7.5.2 Ensure collection and safekeeping of all primary records in accordance with company policies and regulatory requirements.
- 7.5.3 Ensure collection or appropriate destruction of all unused medicine supplies and an appropriate record kept.
- 7.5.4 Ensure collection of patient coding envelopes recording any which have been opened and the reasons.
- 7.5.5 Ensure the compilation of the final report (either by the investigator, in-house or both). If the report is written in-house it should be counter-signed by the investigator.

## 8. INVESTIGATOR AGREEMENTS

The work performed by an investigator on behalf of a pharmaceutical company should be the subject of a formal agreement, respected by both sides.

The principal clinical investigator will be a medical or dental practitioner selected by the company to conduct a particular study. The investigator will:

- 8.1 Be responsible for obtaining local ethics committee approval where appropriate, unless there is no local ethics committee and approval has therefore been sought by the company from an independent ethics committee.
- 8.2 Sign the protocol submitted to the ethics committee.
- 8.3 Provide a copy of the ethics committee approval to the sponsor.
- 8.4 Provide a specimen copy of the informed consent form to be used if not provided by the sponsor.
- 8.5 Present to the sponsoring company a global figure for the cost of conducting the trial at that particular centre.
- 8.6 Not make any changes to the study without agreeing them with the sponsor, except when necessary to eliminate an apparent immediate hazard to the subjects. Any change should form a protocol amendment, appended to the protocol and signed by the investigator and sponsor for which the investigator should obtain further ethics committee approval if appropriate.
- 8.7 Ensure that the individual trial code envelopes are kept safe, yet accessible in the event that reference needs to be made to them and that they are returned intact, if not used, to the company at the end of the study.
- 8.3 Ensure the data and case report forms are complete and accurate.
- 8.9 Maintain all records relating to the study including copies of case report forms for as long as is practicable.
- 8.10 Be responsible for satisfying himself that the medicines labelling regulations are met (Section 11).

## 9. REPORTS OF VOLUNTEER STUDIES AND CLINICAL TRIALS

A report must be written for every study but these may be written up as two types, those confidential to the company (including those for regulatory purposes) and those intended for publication in a medical journal. Both types of report should present the results of trials accurately, clearly, unambiguously, without bias and should provide a balanced and reasonable interpretation of the data. It should always be the intention to publish results where this is warranted.

Some investigators have data handling facilities and statistical expertise at their disposal. However they are often not interested in carrying out the rigorous data analyses for efficacy and safety now demanded both by Industry and Regulatory Authorities. Thus, companies require access to individual subject data so that they can apply the GCRP procedure described above, thereby assuring themselves that the data have been processed to acceptable standards, that adequate statistical procedures have been applied and that the results are accurate and adequately presented. Companies will wish to format the results from individual subjects listing them to meet the specific requirements of national regulatory authorities.

Companies also require that the company medical adviser, and their staff, prepare internal company reports of clinical trials which should be signed off. Such reports should follow the suggested format:

### 9.1 Introduction

- 9.1.1 background to the study, importance of condition being treated, frequency, severity, sequelae, mortality
- 9.1.2 previous work with other related drugs

9.1.3 previous work (preclinical/clinical) with test drug

9.1.4 objectives of study.

## **9.2 Methods**

9.2.1 investigational centres

9.2.2 ethics committee approval

9.2.3 subject selection

9.2.4 nature of study (blind, crossover, etc)

9.2.5 treatments—types, dosage, frequency, duration,  
—allocation

9.2.6 measurements

9.2.7 data handling procedures

9.2.8 statistical methods.

**9.3 Results** (patient demography, efficacy and safety data analyses)

**9.4 Discussion**

**9.5 Conclusions**

**9.6 References**

**9.7 Appendices**

These appendices may include:

9.7.1 Curriculum vitae of each principal investigator.

9.7.2 Listing of individual patient demographic parameters.

9.7.3 Listing of individual patient efficacy parameters.

9.7.4 Listing of individual patient safety parameters.

9.7.5 Batch numbers of materials used.

9.7.6 Any other relevant data.

It is good practice for confidential reports to be signed off by contributing company staff. It is not necessary that a company's confidential report of a clinical trial be approved by the clinical investigator unless it is to be included in a submission to a regulatory authority.

Company reports can form the basis of a manuscript for publication. Confidential company reports and supporting documentation should be retained for a period of at least five years after the issue of a product licence as required by EEC directive.

## **10. STATISTICS**

The following aspects of statistics should be considered:

10.1 Proper statistical considerations should be given in the design of studies to the elimination of bias.

10.2 The study protocol should be reviewed by a statistician.

10.3 Consideration should be given to the 'power' of the study in terms of the likelihood of detecting meaningful treatment differences. Studies with insufficient numbers of patients to provide the required power are unethical as is the entry or inclusion of excessive numbers of subjects.

- 10.4 The general type and scope of statistical analyses to be used should be specified in the protocol. Analysis of the study should be either conducted by or reviewed by the statistician.
- 10.5 An account should be taken of both missing and spurious unused data points during statistical analyses. All omissions of this type should be documented to enable review by an outside agency. Data points involving adverse reactions should however never be omitted from the final report.

## 11. SUPPLIES FOR CLINICAL TRIALS

Test drugs, active standard control drugs and placebos used in blind randomised trials should, wherever possible, be indistinguishable by appearance, taste, smell and other physical characteristics. If changes are made to the control drug formulation, then an *in vitro* bioavailability study should be done. Consideration should also be given to the need for an *in vivo* bioavailability study.

Supplies for new test compounds for clinical trials must be labelled to comply with The Medicines (Labelling) Regulations 1976 (SI No 1726), and show that supplies are for clinical research purposes. Preparations or at least their containers should carry some unique identification code so that if found the nature of the supply and trial concerned can be quickly identified and a suitable contact point available for advice. Wherever possible supplies should be made available in packages suitable for issue to the subject rather than requiring dispensing from bulk containers. The final responsibility for ensuring that the medicines (Labelling) Regulations are met, rests with the investigator.

Investigators should be supplied under sealed cover with the key to the coding of the drugs in double-blind studies so that, should an emergency arise, it is possible to identify the actual treatment an individual patient is receiving without delay. It is preferable to use systems whereby the treatment code for an individual patient can be broken without the identity of treatments for all other patients in the study becoming known.

Accountability by investigators for materials used in clinical trials is required as an indicator of good clinical research practice. Such procedures increase confidence in the correct dosages being prescribed and, if unconsumed drugs are returned, provide information about subject compliance. This also prevents investigators treating named patients with test drugs in an unauthorised manner outside the trial protocol.

Companies may however wish to continue to supply medicines outside the time period of the trial as defined in the protocol if a patient has responded positively. The medicines involved may be supplied only on a named-patient basis. Companies should ensure that, for medicines supplied in this way, the investigator appreciates where any liability may fall, and that his justification for requesting such supplies is based on his clinical decision to treat the patient with the medicine in question.

Clinical trial supplies (particularly biological preparations) should be re-assayed during and at the end of a clinical trial if there are any concerns about stability of a preparation under field conditions.

## 12. QUALITY ASSURANCE

Trials may be subjected to an independent quality assurance procedure especially those destined for regulatory use. Ideally, this function should be undertaken by personnel who are functionally independent from those conducting the study. The quality assurance personnel may carry out some or all of the following functions.

### 12.1 Pre-Study Auditing

- 12.1.1 Ensure the appropriate regulatory certificate is obtained.
- 12.1.2 Ensure that the protocol is in accordance with appropriate legal and ethical requirements, with ethics committee approval and agreement to adherence to the Declaration of Helsinki.

## **12.2 During-Study Auditing**

- 12.2.1 Random inspection of work procedures relevant to clinical studies which can reasonably be inspected by an external auditor within the ethical/legal considerations of human investigators, such as timing of blood samples.
- 12.2.2 Inspection of the on-going progress of the study (documentation and CRFs) especially the systems of study monitoring and drug accountability in order to ensure that the study is being conducted to the appropriate guidelines and/or regulations. Records need to be kept of the audit.

## **12.3 Post-Study Auditing**

- 12.3.1 Conduct appropriate reviews and audits of study reports to ensure that they properly describe the methods used and that the results accurately reflect the raw data.
- 12.3.2 Written reports of audits should be provided to the appropriate functional groups.

## **13. ARCHIVING**

- 13.1 Notwithstanding existing regulations, the sponsor should retain copies of all records pertaining to the study for at least 10 years from the date on which the study is submitted to a regulatory authority.
- 13.2 The secure place (archive) shall have controlled access and be managed in such a way as to prevent loss of or tampering with the records.
- 13.3 The following is a list of document types which should be retained for each study:
  - signed protocol
  - DHSS approval
  - randomisation schedule
  - ethics committee review document
  - curriculum vitae of each investigator
  - master patient record forms
  - test substances documentation
  - completed patient record forms
  - laboratory normal ranges (where applicable)
  - monitoring visit reports
  - correspondence (letters and telephone call reports)
  - relevant listings, tabulations or statistical reports
  - signed final report
  - informed consent forms

## **14. CONCLUSION**

This document is intended to provide guidance for ABPI member companies on Good Clinical Research Practice. The membership of the Working Party was selected carefully to achieve a detailed input into the subject from British, American, European, and both large and small, companies, and to reflect experience of all types of clinical study.

The report suggests standards for the conduct of all phases of clinical research which should be widely adopted by industry and academic researchers. However, it must be emphasised that conditions and requirements vary widely between different studies, and thus these guidelines are to be interpreted in the light of the study design. Nevertheless the principles set out in these guidelines should provide that clinical studies conducted in conformity with them are of a high standard.

## REFERENCES ON THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS

1. Post-marketing Surveillance Guidelines (approved by ABPI, BMA, CSM, and RCGP) British Medical Journal 1988; 296: 399-400.
2. DHSS Standard Direction on Reporting of Adverse Drug Reactions and MAIL (41, 46 and 49) and Federal Register (July 1987).
3. ABPI/RCGP/BMA, Code of Practice for the Clinical Assessment of Licensed Medicinal Products in General Practice, 1983.
4. ABPI Guidelines on Compensation for Drug-Induced Injury, 1983.
5. ABPI Guidelines on Data Needed to Support the Administration of New Chemical Entities to Non-Patient Volunteers, 1985.
6. Medico-Pharmaceutical Forum, A Report by the Forum's Working Party on Clinical Trials, 1987.
7. Guidelines on the Practice of Ethics Committees in Medical Research. Royal College of Physicians of London, 1984.
8. ABPI Guidelines for Medical Experiments in Non-Patient Human Volunteers, 1988.

## OTHER REFERENCE DOCUMENTS

1. ABPI, Guidelines for Preclinical and Clinical Testing of New Medicinal Products—Part 2, Investigations in Man, 1977.
2. Department of Health, Education and Welfare, FDA.
  - i Clinical investigations—Proposed establishment of regulations on obligations of sponsors and monitors, 1977 (Federal Register, Vol 42, No 187, 27.9.77).
  - ii Obligations of clinical investigators of regulated articles—Proposed establishment of regulations, 1978 (Federal Register, Vol 43, No 153, 8.8.78).
3. Health and Human Services Department, FDA.
  - i Protection of human subjects, informed consent, Institutional Review Boards, 1981 (Federal Register, Vol 46, No 17, 27.1.81).
  - ii Protection of human subjects, new drugs for investigational use, 1981.
4. Medicines Act 1968, Guidance notes on applications for Clinical Trial Certificates and Clinical Trial Exemptions, HMSO, 1984.
5. Report on Relationships Between Physicians and the Pharmaceutical Industry. Royal College of Physicians of London, 1986.
6. Report on Relationships Between the Medical Profession and the Pharmaceutical Industry. ABPI, 1988.
7. Data Protection Act 1987, HMSO, 1987.
8. The Medicines (Labelling) Regulations 1976 (SI No 1726), HMSO, 1976.

## **ABPI WORKING PARTY ON GOOD CLINICAL RESEARCH PRACTICE**

### **APPENDIX I**

|                           |                                  |
|---------------------------|----------------------------------|
| Dr B A Gennery (Chairman) | Lilly Research Centre Ltd        |
| Dr S Bews                 | Sanofi UK Ltd                    |
| Mr R Broad                | Imperial Chemical Industries plc |
| Dr D Freestone            | Wellcome Research Laboratories   |
| Dr P A Harris             | Imperial Chemical Industries plc |
| Dr E J B Makin            | Wyeth Research (UK) Ltd          |
| Mrs A L Huntingford       | ABPI                             |
| Dr F O Wells              | ABPI                             |

### **APPENDIX II**

#### **GLOSSARY OF TERMS**

|                    |                                                                                                                                    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INVESTIGATOR       | Clinician responsible for conducting the study.                                                                                    |
| MONITOR            | Designated individual selected by a sponsor or contract research organisation to oversee the progress of a clinical investigation. |
| SPONSOR            | The company/person who initiates the study.                                                                                        |
| STUDY CO-ORDINATOR | Person appointed at the centre where the study is being conducted.                                                                 |
| SUBJECT            | A non-patient (normal) volunteer or a patient in clinical research.                                                                |
| DATA POINTS        | Any text or numbers generated during a study.                                                                                      |
| QUALITY ASSURANCE  | A system of activities whose purpose is to provide assurance that the overall control of quality is being done effectively.        |

## DECLARATION OF HELSINKI (18th WORLD MEDICAL ASSEMBLY 1964)

(Revised 35th World Medical Assembly, Venice 1983)

### Human Experimentation

In 1964, the World Medical Association drew up a code of ethics of human experimentation. This code, known as the Declaration of Helsinki, as amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, in 1975, and by the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, in 1983, reads:

*It is the mission of the medical doctor to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfilment of this mission.*

*The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words 'The health of my patient will be my first consideration', and the International Code of Medical Ethics declares that 'A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient'.*

*The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.*

*In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.*

*Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.*

*In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognised between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.*

*Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.*

*Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future. It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.*

### I Basic Principles

- 1) Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
- 2) The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.
- 3) Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with the medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.
- 4) Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
- 5) Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.



- 6) The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimise the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
- 7) Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
- 8) In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.
- 9) In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to withdraw his or her consent to participation at any time. The physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
- 10) When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
- 11) In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation.  
  
Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.
- 12) The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are complied with.

## **II Medical research combined with professional care (clinical research)**

- 1) In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgment it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering.
- 2) The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
- 3) In any medical study, every patient—including those of a control group, if any—should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
- 4) The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.
- 5) If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee (1.2).
- 6) The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

## **III Non-therapeutic biomedical research involving human subjects (non-clinical biomedical research)**

- 1) In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.

- 2) The subjects should be volunteers—either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
- 3) The investigator or the investigating team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
- 4) In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well-being of the subject.

**APPENDIX IV**

**DRAFT PROVISIONS FOR VOLUNTEER AGREEMENT AND CONSENT FORM**

1. I, the undersigned voluntarily agree to take part in [named study]
2. I have been given a full explanation by the supervising doctor, Dr [name of supervising doctor] of the nature, purpose and likely duration of the study and what I will be expected to do and I have been advised about any discomfort and possible ill-effects on my health or well-being which he believes may result. The information document given to me is attached.
3. I have been given the opportunity to question Dr [ ] on all aspects of the study and have understood the advice and information given as a result.
4. I agree to Dr [ ] contacting my general practitioner [and teaching or university authority if appropriate] to make known my participation in the study and I authorise my general practitioner to disclose details of my relevant medical or drug history, in confidence.
5. I agree to comply with any instruction given during the study and to co-operate faithfully with Dr [ ] and to tell him immediately if I suffer any deterioration of any kind in my health or well-being or any unexpected or unusual symptoms however they may have arisen.
6. I agree that I will not seek to restrict the use to which the results of the study may be put and, in particular, I accept that they may be disclosed to regulatory authorities for medicines in the UK and elsewhere.
7. I understand that I am free to withdraw from the study at any time without needing to justify my decision.
8. The company sponsoring the study confirms that:
  - i) I shall receive, in consideration for completing the study, the sum of £                      and that I shall receive the sum in full if it is necessary for me to withdraw from the study for medical reasons associated with participation in it. If I withdraw from the study for medical reasons not associated with the study a payment will be made to me proportional to the length of the period of participation, but if I withdraw for any other reason, the payment to be made, if any, shall be at the discretion of the supervising doctor;
  - ii) Subject to any overriding requirement of law necessitating the disclosure of documents relating to the study, the volunteer will not be referred to by name in any document concerning the study disclosed to any person not under the direct control of the supervising doctor;
  - iii) In the event of my suffering any significant deterioration in health or well-being caused directly by my participation in the study, compensation will be paid to me by the company.
  - iv) The amount of such compensation shall be calculated by reference to the amount of damages commonly awarded for similar injuries by an English court if liability is admitted, provided that such compensation may be reduced to the extent that I, by reason of contributory fault, am partly responsible for the injury (or where I have received equivalent payment for such injury under any policy of insurance effected by the company for my benefit);
  - v) Any dispute or disagreement as to the application of clause 8(iii) shall be referred to an arbitrator to be agreed between myself and the company, or in the absence of agreement, to be appointed by the President of the Royal College of Physicians of London with power in the arbitrator to consult a barrister of 10 years' standing in respect of any issue of law including the amount of damages to be awarded as payment of compensation.
9. The agreement shall be construed in accordance with English law and subject to clause 8 (iii), (iv) and (v) above the English courts shall have sole jurisdiction over any dispute which may arise out of it.

Signed by the volunteer .....

Dated: .....

Signed for and on behalf of .....  
the company by [ ]  
its duly authorised  
representative

Dated .....

I confirm that I have explained the nature, purpose and possible hazards of  
the above trial to .....

Signed .....

[I confirm that I have witnessed the above explanation

Signed .....

Witness Signature]

(NB It may be appropriate for the supervising doctor to fulfil the obligations of the duly  
authorised representative of the company.)



D. 12. E S P A Ñ A

## **TEXTO 1**

Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (B.O.E. num. 306, de 22 de diciembre de 1990).

**30937** LEY 24/1990, de 20 de diciembre, sobre concesión de dos créditos extraordinarios por importe total de 9.000 millones de pesetas, para atender los gastos derivados de la instalación en España de la Colección Thyssen-Bornemisza.

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.  
Saber: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente Ley:

Las actuaciones llevadas a cabo para la instalación en España de las obras de arte que constituyen la mayor parte de la Colección Thyssen-Bornemisza, han culminado con la creación de una Fundación Española y la formalización de dos contratos, estrechamente relacionados, que instrumentan el préstamo de la colección al Estado Español.

El 20 de diciembre de 1988 se crea por el Estado Español y el Barón Thyssen Bornemisza la Fundación Colección Thyssen-Bornemisza, constituida como fundación cultural privada, de servicio y promoción, sin ánimo de lucro y cuyo principal objeto fundacional consiste en el mantenimiento, conservación, pública exposición y promoción de la colección prestada.

Por el contrato de préstamo de la Colección Thyssen-Bornemisza formalizado igualmente el 20 de diciembre de 1988, entre el Reino de España y «Favorita Trustess Limited», se conviene la instalación en España de las mencionadas obras de arte, durante un período de nueve años y seis meses, para su exposición pública.

En la misma fecha que los dos anteriores documentos se formaliza el segundo contrato, suscrito entre el Reino de España, «Favorita Trustess Limited» y la Fundación Española Colección Thyssen-Bornemisza, en virtud del cual, la Fundación entra a formar parte del antedicho contrato de préstamo, quedando facultada para ejercer los derechos y asumir las obligaciones que se contemplan en aquél.

En la cláusula 5.2.(b)VII del citado contrato de préstamo se dispone que el Estado Español otorgará a la Fundación Española una dotación inicial de 9.000 millones de pesetas, que quedará a disposición de la misma.

Al objeto de atender el compromiso financiero adquirido, el Ministerio de Cultura ha incoado expediente sobre concesión de un crédito extraordinario por el referido importe.

La tramitación de este expediente se ha efectuado de acuerdo con el Consejo de Estado, previo informe favorable de la Dirección General de Presupuestos.

#### Artículo primero

Se conceden dos créditos extraordinarios por importe de 9.000 millones de pesetas con el siguiente detalle:

1.º En la Sección 24 «Ministerio de Cultura», Servicio 04 «Dirección General de Bellas Artes y Archivos»; Programa 453A «Museos»; ítem 7 «Transferencias de capital»; artículo 78 «A familias e Instituciones sin fines de lucro»; Concepto 785 A «A la Fundación Colección Thyssen-Bornemisza, con destino a la realización de obras de acondicionamiento del Palacio de Villahermosa», por importe de 2.000 millones de pesetas.

2.º En la Sección 24 «Ministerio de Cultura», Servicio 04 «Dirección General de Bellas Artes y Archivos»; Programa 453A «Museos»; Capítulo 7 «Transferencias de capital»; artículo 78 «A familias e Instituciones sin fines de lucro»; Concepto 786 A «A la Fundación Colección Thyssen-Bornemisza, en concepto de Fondo Fundacional», por importe de 7.000 millones de pesetas.

#### Artículo segundo

Dichos créditos extraordinarios se financiarán con recurso al Banco de España o con Deuda del Estado de acuerdo con lo prevenido en el artículo ciento uno del Texto Refundido de la Ley General Presupuestaria, aprobado por Real Decreto Legislativo 1091/1988, de 23 de septiembre.

Por tanto,  
Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta Ley.

Madrid, 20 de diciembre de 1990.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,  
FELIPE GONZALEZ MARQUEZ

**30938** LEY 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.  
Saber: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente Ley:

#### EXPOSICION DE MOTIVOS

La ordenación de los medicamentos es una necesidad universalmente sentida. La Organización Mundial de la Salud ha instado reiteradamente a los Estados miembros a establecer y aplicar una política de envergadura en relación con los medicamentos. Esta organización desarrolla en este campo, desde hace varios decenios, funciones normativas, asesoras y de intercambio de información que por su magnitud y calidad constituyen punto de referencia insoslayable. Incorporar sus frutos y resultados en beneficio de la salud de los españoles y contribuir con nuestras capacidades al circuito de solidaridad internacional que la OMS supone, exige mejoras legales e institucionales.

La Comunidad Económica Europea, por su parte, ha desarrollado desde 1965 una intensa actividad de armonización del derecho por directivas y recomendaciones referentes a los medicamentos con medidas que suponen la cristalización de toda una tradición occidental en defensa del interés de los pacientes y de los consumidores. Prueba de ello son las numerosas Directivas ya promulgadas reguladoras de las condiciones sanitarias exigibles para la comercialización de las especialidades farmacéuticas y los procedimientos comunitarios armonizadores de las decisiones nacionales a ellas referidas; los mecanismos de cooperación establecidos para la vigilancia de reacciones adversas y el intercambio de información cuando está en juego la seguridad de los enfermos, así como las recientes disposiciones de índole socioeconómica orientadas a la unificación del mercado europeo.

En los últimos 25 años casi todos los países desarrollados han promulgado sus leyes del medicamento. Puede hablarse de dos generaciones de leyes del medicamento, una primera, hasta los años sesenta, exige seguridad, pero no reclama demostración de eficacia. Después de 1962, la catástrofe de la Talidomida introduce un cambio fundamental y permite hablar de una segunda generación de leyes que exigen seguridad y eficacia demostrada con ensayos clínicos controlados. En los Estados Unidos en ese año se aprueban las enmiendas Kefauver-Harris a la Food, Drugs and Cosmetics Act. En 1964 también alteran su legislación Noruega y Suecia. Inglaterra aprueba su ley en 1968. Suiza llega a la Convención Intercantonal en 1971, Alemania promulga su ley en 1976. En 1983 lo hace Austria, Bélgica y Grecia. Japón también ha introducido modificaciones legislativas en varias ocasiones desde 1961. Ahora, quizás, estemos ante una tercera generación de leyes del medicamento: La preocupación se ha desplazado desde los requisitos que ha de cumplir el producto hasta las condiciones para su uso racional.

Nuestra Constitución contiene ya las piedras angulares en que apoyar el relanzamiento de la participación de España en esa dinámica mundial al establecer en su artículo 43 el derecho a la protección a la salud y señalar como competencia exclusiva del Estado en su artículo 149.1.16.ª, la competencia y la responsabilidad de la legislación sobre los productos farmacéuticos.

Conforme con las aludidas tendencias y compromisos internacionales y con el mandato constitucional, la Ley del Medicamento pretende, en primer término, propulsar el progreso de la atención a la salud proporcionando apoyo institucional firme a un decidido empeño por aprovechar los beneficios y reducir los riesgos que los medicamentos son susceptibles de proporcionar. Los medicamentos han conseguido en los últimos ochenta años éxitos memorables en la prevención y lucha contra el dolor y la enfermedad. Flagelos que desde antiguo afligían a la Humanidad como la viruela han sido borrados de la faz de la Tierra por no mencionar más que un ejemplo al que podrían añadirse muchos otros. En realidad una gran parte de los actos y procedimientos médicos o quirúrgicos incluyen un tratamiento medicamentoso. Los beneficios de los medicamentos no sólo se expresan en términos de vidas salvadas y sufrimientos evitados, sino también en términos de tiempo de enfermedad y hospitalización acortados, así como en ahorros económicos muy importantes por la función sustitutiva que cumplen en relación con terapias precedentes menos eficaces.

Estos espectaculares beneficios no deben hacernos menospreciar, empero, las reacciones adversas que pueden presentarse y que ejemplifica la tragedia de la Talidomida. El abuso de medicamentos cuyo empleo racional es beneficioso, puede originar problemas de salud graves, por ejemplo, insuficiencias renales o hepáticas irreversibles. También se da la infratilización de medicamentos, sin embargo, disponibles.

Esta Norma también quiere propulsar las nuevas tecnologías potenciando la indisoluble unión entre medicamentos y desarrollo científico



y tecnológico, al que hoy se están abriendo nuevas perspectivas. No es casual que los primeros productos biotecnológicos de consumo generalizado sean medicamentos. En España el Plan de Fomento de la Investigación en la Industria Farmacéutica integrado en el Plan Nacional de Investigación y Desarrollo Farmacéutico, debe ser apoyado por una legislación del medicamento que organice la admisión de productos de modo que beneficien cuanto antes a los enfermos y puedan recuperarse sin dilación las inversiones efectuadas en su descubrimiento.

La industria farmacéutica necesita un marco legal estable que constituya su referencia estratégica y que esta Ley viene a cristalizar. Es una industria con futuro para la cual los mecanismos públicos de fiscalización sanitaria, que regulan su acceso al mercado con nuevos productos e influyen en sus actividades de investigación y en el proceso de la competencia, resultan vitales. El mercado español de medicamentos es el octavo mundial y las empresas establecidas en España tienen volúmenes agregados de producción, empleo y comercio exterior y realizan un esfuerzo de investigación y desarrollo tecnológico que hacen de éste uno de los sectores más dinámicos de la economía nacional.

Por otro lado, las estructuras productivas están sufriendo importantes transformaciones: adquisición y concentración de empresas, fusiones, tomas de participación en el capital y creación de nuevas empresas.

El objetivo primordial de la Ley es contribuir a la existencia de medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada. Para conseguirlo, establece:

A) El principio de intervención pública, sometiendo la comercialización de medicamentos a autorización sanitaria y registro previos que a estos efectos tienen carácter constitutivo y que determina que los medicamentos sean legalmente reconocidos y no clandestinos.

B) Una lista cerrada de las categorías de medicamentos legales.

C) Las condiciones a las que se debe ajustar la investigación de medicamentos, especialmente en personas.

D) Los criterios que deben regir el proceso de evaluación, previo a la autorización, de la especialidad farmacéutica para comprobar que se puede poner en el mercado:

a) Alto nivel técnico, garantizado con la realización y firma por expertos calificados de los estudios y protocolos; definición de procedimientos correctos de laboratorio y clínicos y normas de correcta fabricación.

b) Producto seguro, eficaz, de calidad, correctamente identificado, con información apropiada y actualizado según el progreso técnico, lo cual se garantiza con estudios analíticos, farmacológicos, toxicológicos y clínicos, controles de calidad, denominaciones, etiquetado, envase, ficha técnica y prospecto reglados y autorización de validez quinquenal, todo ello conforme a las Directivas comunitarias.

c) Empresa con capacidad, garantizada con la oportuna autorización.

d) Actuación administrativa responsable, ágil, neutral, rigurosa, cierta y flexible, asegurada con la atribución de competencias a un órgano especializado: un procedimiento detallado, licencias y fichas técnicas normalizadas, organizadas en un registro e informatizadas y con singularidades cuando vengan exigidas por las circunstancias del producto.

E) La Ley regula también las condiciones de la fabricación y del tráfico exterior con instrumentos tales como la Real Farmacopea Española, el Formulario Nacional y las Normas de Correcta Fabricación.

F) El sistema de intervención pública prosigue una vez que el medicamento es puesto a disposición de los profesionales sanitarios y del público. Se regula la vigilancia de reacciones adversas, ratificando el deber de declararlas y dando las normas básicas de funcionamiento del Sistema Español de Farmacovigilancia como elemento integrador de los planes y programas realizados por las diferentes Administraciones Públicas y profesionales sanitarios de una parte y por la industria farmacéutica de otra.

G) También establece la revisión de medicamentos para ajustar los ya disponibles a los requisitos de la Ley.

Esta disposición persigue primordialmente objetivos sanitarios, pero también implica objetivos económicos y empresariales. Un mecanismo de evaluación riguroso, ágil y neutral es fundamental para el desarrollo empresarial al garantizar el acceso al mercado, rápido y sin discriminaciones entre Empresas. También promueve la investigación y desarrollo tecnológico más eficiente al primar productos terapéuticos relevantes. Mantiene las potestades de la Administración para la intervención directa de los precios de las especialidades farmacéuticas, justificada por la presencia de fallos del mercado muy importantes. También incluye los preceptos precisos para permitir una política de fomento de la transparencia del mercado: facilita, en sus aspectos técnicos, la celebración de concursos competitivos como métodos de compra por los hospitales; promueve la utilización de denominaciones comunes internacionales para facilitar el empleo de los medicamentos genéricos; regula la facultad del farmacéutico para sustituir, por causa legítima, marcas comerciales que se refieren a productos iguales y el control administrativo de la publicidad que contribuye a la transparencia del mercado.

La prestación de medicamentos por el Sistema Nacional de Salud a precios razonables y con un gasto público ajustado se posibilita mediante la financiación pública selectiva y no indiscriminada (ya establecida por la Ley General de Sanidad) y una selectiva contribución de los enfermos.

En orden a conseguir esos objetivos y en el marco de los compromisos de equiparación con las exigencias comunitarias, la Ley inicia el proceso de armonización con las Directivas relativas a medicamentos, que se completará con las disposiciones reglamentarias que se promulguen en desarrollo de ella.

La Ley se ha estructurado distribuyendo su contenido en Títulos y Capítulos.

El Título Primero, relativo a las Disposiciones Generales, comprende únicamente cinco artículos. El artículo primero parte de la consideración de que son objeto de regulación por esta Ley, no sólo los medicamentos de uso humano y veterinarios, sino también los productos sanitarios que son utilizados con finalidad terapéutica, preventiva o diagnóstica, que, por ello, con sus peculiaridades, han de quedar ineludiblemente sometidos por evidentes razones de eficacia, seguridad y calidad, a las normas, criterios y exigencias propias con objeto de alcanzar idénticos fines que en esta Ley se pretenden para los medicamentos.

De otra parte, este artículo primero completa el ámbito de aplicación de la Ley señalando que es también objeto de regulación por la misma la actuación de todas aquellas personas que participan en la circulación de estos productos, ya que la regulación jurídica de los medicamentos no puede entenderse sin la correlativa regulación de aquellas personas físicas o jurídicas que intervienen en una parte importante del proceso, en virtud del cual los medicamentos producen su eficacia.

El artículo segundo, por su parte, viene a encuadrar el contenido de la Ley en los distintos títulos competenciales que confluyen en esta materia, con un escrupuloso respeto a la Constitución y a los diferentes niveles competenciales que ostentan las Comunidades Autónomas.

En esta labor de encuadramiento es preciso tener en cuenta que sobre los productos farmacéuticos confluyen, en cuanto a la competencia estatal, varios títulos jurídicos diferentes, si bien éstos operan con distinta intensidad en los diversos títulos en que se estructura la Ley.

Con carácter prevalente, la competencia estatal viene recogida, de una parte, en la competencia exclusiva que atribuye al Estado el artículo 149.1.16.ª, de la Constitución, al reservar a éste en exclusiva la «legislación sobre productos farmacéuticos», y de otra, la competencia que el mismo precepto atribuye también al Estado para establecer «las bases y coordinación general de la sanidad».

Por su parte, la financiación estatal de los medicamentos se justifica en la competencia exclusiva que al Estado corresponde para determinar el régimen económico de la Seguridad Social.

Además de estos títulos específicos, otros aspectos de la presente Ley conectan con otras competencias que al Estado reserva el artículo 149.1 de la Constitución: es el caso de la importación y exportación de los productos farmacéuticos, amparados en la competencia estatal relativa al comercio exterior; el fomento de la investigación científica y técnica, en el campo de los medicamentos; o la competencia estatal en materia de ordenación económica, en cuanto al marco que esta Ley diseña para la industria farmacéutica y, señaladamente, en cuanto a la intervención administrativa de los precios de los medicamentos.

Todo ello, como ya se ha indicado, con independencia de las diferencias que los Estatutos de Autonomía presentan en cuanto a las competencias asumidas por las Comunidades Autónomas en las materias reguladas por esta Ley.

En base a estas consideraciones, el artículo segundo señala que preceptos de la Ley son legislación farmacéutica, y como tal competencia exclusiva del Estado, tanto para su establecimiento en esta Ley como para la futura promulgación de otras normas legales o reglamentarias, y cuales otros tienen la consideración de normas básicas o de coordinación general de la sanidad, o de normas relativas al régimen económico de la Seguridad Social, sin hacer mayores precisiones sobre las otras habilitaciones concurrentes, cuya explicitación resultaría prolija.

Finalmente, los artículos 3, 4 y 5, están dedicados a la obligación de suministro y dispensación y a establecer, sin perjuicio de las incompatibilidades ya establecidas para el ejercicio de actividades públicas, las incompatibilidades profesionales en este ámbito, así como a la obligación de información entre las Administraciones Públicas, a efectos de salvaguarda de la salud y seguridad pública y correcto funcionamiento de esta Ley.

El Título Segundo, rubricado genéricamente como de los medicamentos y calificado expresamente como legislación farmacéutica, está dividido en varios capítulos, dedicados, respectivamente, a regular los medicamentos y sus clases, la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de las especialidades farmacéuticas, los requisitos sanitarios de los demás medicamentos, los medicamentos especiales, la farmacopea y control de calidad y la farmacovigilancia.

El Capítulo Primero establece cuales son los medicamentos legalmente reconocidos y sus definiciones a los efectos de la Ley.

El Capítulo Segundo regula una parte esencial de toda legislación farmacéutica, como es la relativa a la evaluación, autorización y registro de especialidades farmacéuticas.

A través de los artículos 9 a 34, la Ley regula en primer término todo el proceso, requisitos y garantías exigibles para la concesión de la autorización de los medicamentos, estableciendo las garantías de seguridad, no toxicidad o tolerancia, de eficacia, de calidad, pureza y estabilidad, de identificación y de información que deben reunirse para la correspondiente autorización. Esto se configura como un proceso singularizado y de tracto sucesivo que culmina con un pronunciamiento expreso del órgano estatal en el que éste decide no sólo si el producto ha de autorizarse como medicamento, sino también otros extremos tales como la financiación o su condición de especialidad publicitaria.

Este último extremo se aborda en su integridad en este Capítulo por su carácter indubitablemente unido al trámite de autorización, lo que hace que el régimen de información y publicidad de las especialidades farmacéuticas publicitarias no pueda disociarse del proceso de autorización y registro, ya que es en este proceso en el que han de valorarse los requisitos que pueden configurar como tal la especialidad y es precisamente la comprobación o verificación entre los datos del Registro y el contenido del mensaje publicitario lo que determina la posibilidad de autorización de tal publicidad.

El Capítulo Cuarto se dedica a los medicamentos especiales, regulando a través de diferentes secciones, los medicamentos biológicos, los de origen humano, los medicamentos estupefacientes y psicótopos, los de plantas medicinales, radiofármacos, homeopáticos y los medicamentos veterinarios. Estos últimos son objeto de regulación de acuerdo con la normativa comunitaria. En consonancia con ésta, la Ley regula estos productos partiendo de la configuración y del carácter de medicamento que les otorga la normativa comunitaria y que exige, consecuentemente, su regulación en una Ley del Medicamento, teniendo en cuenta, por otra parte, su posible incidencia en el ser humano, de forma indirecta, mediante el consumo de alimentos.

Los dos últimos Capítulos -Quinto y Sexto- de este Título Segundo abordan, respectivamente, la Farmacopea, como código de reglas que deben respetarse, y la farmacovigilancia, en su doble vertiente de recogida y comunicación de la información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

El Título Tercero está dedicado a los ensayos clínicos con un tratamiento jurídico de éstos que pretende combinar los dos factores que confluyen en esta materia: la necesidad de su existencia como mecanismo necesario para los avances científicos y el obligado respeto a los derechos fundamentales de quienes sean sometidos a los ensayos clínicos. Dada la naturaleza de esta actividad, la Ley regula con precisión la intervención administrativa en los ensayos clínicos, exigiendo su expresa autorización caso a caso, previa evaluación por ella de todos los elementos personales, materiales y de investigación.

El Título Cuarto de la Ley consta de dos capítulos dedicados a los laboratorios farmacéuticos y a los almacenes mayoristas.

El Capítulo Primero se configura en la ley como normativa encuadrada bajo el título competencial de legislación de productos farmacéuticos, ya que la autorización de un laboratorio farmacéutico no podría entenderse disociada o como un acto independiente a la autorización de la especialidad farmacéutica misma, toda vez que la autorización de ésta viene condicionada, entre otras cosas, por la valoración, comprobación y análisis de todo el equipamiento humano, material y técnico del laboratorio que, por ello, se integra como un todo en el proceso de autorización de la especialidad. El Capítulo Segundo, dedicado a los Almacenes Mayoristas, se concibe como normativa básica a fin de asegurar un contenido homogéneo de estos establecimientos, otorgando especial relieve a la figura del Director Técnico, dada la trascendencia sanitaria que tiene la manipulación de los productos farmacéuticos en esta fase de su distribución.

El Título Quinto, considerado igualmente como legislación farmacéutica, regula en total consonancia con la normativa comunitaria, las garantías sanitarias del comercio exterior de medicamentos.

De acuerdo con la última orientación de las más modernas leyes del medicamento, la Ley dedica todo el Título Sexto al establecimiento de una serie de normas y principios sobre el uso racional de los medicamentos. Dada la amplitud, y hasta cierto punto heterogeneidad de lo establecido en este Título, sus preceptos participan y son reflejo unas veces de la competencia estatal sobre legislación farmacéutica, mientras que otras son calificados como normativa sanitaria básica, o como normas relativas al régimen económico de la Seguridad Social, teniendo presente siempre que, en cuanto al uso racional de los medicamentos deben garantizarse las condiciones de igualdad básica en el derecho a la protección de la salud proclamado en el artículo 43 de la Constitución.

Para la adecuada comprensión de este Título y de su contenido, es preciso tener en cuenta que bajo la denominación genérica de «uso racional de los medicamentos», concepto recientemente consagrado por la OMS, se engloban en la actualidad todo aquel conjunto de actividades que van destinadas no sólo a una adecuada utilización por el posible paciente del medicamento sino también, y sobre todo, medidas reguladoras de extremos como la formación e información, condiciones, establecimientos, forma e instrumentos de dispensación tanto al público como en Centros de atención sanitaria y formas de posible financiación pública de los medicamentos. Se trata, en definitiva, de un conjunto de medidas y materias de indubitable regulación en una norma legal sobre

medicamentos y que si bien dispares y diferentes entre sí, pueden no obstante, agruparse bajo la rúbrica dada a este Título por constituir ese uso racional un fin último al que, con independencia de otros, todas ellas responden.

Para lograr este objetivo, la Ley, partiendo de la consideración de que es un principio básico de la atención primaria a la salud el de disponer de estructuras de soporte técnico para la participación y colaboración de los profesionales sanitarios, adecuadamente formados en el uso racional de los medicamentos:

A) Establece el principio de potenciación de programas de formación universitaria y continuada de Farmacología y Farmacia Clínicas, así como el desarrollo de un adecuado sistema de información de medicamentos.

B) Regula los principios de las recetas médicas.

C) Impone las normas que han de regir la información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios.

D) Impulsa la introducción de mejoras en la atención primaria, especializada y hospitalaria.

El Título Séptimo de la Ley instrumenta, a través de Comisiones Consultivas, la participación de los profesionales sanitarios del Sistema Nacional de Salud, de Investigación y Desarrollo y Docente en la evaluación y control de los medicamentos de acuerdo con la orientación ya marcada en la Ley General de Sanidad y en armonía con los países de la Comunidad Económica Europea que cuentan con una elevada tradición en este tipo de participación y coordinación necesarios para proteger la neutralidad de las decisiones y el aprovechamiento de los recursos.

La Ley dedica sus tres últimos Títulos a la intervención de precios de los medicamentos, el régimen sancionador y las tasas.

La Ley, en fin, pretende dotar a la sociedad española de un instrumento institucional que le permita esperar confiadamente que los problemas relativos a los medicamentos son abordados por cuantos agentes sociales se ven involucrados en su manejo (industria farmacéutica, profesionales sanitarios, poderes públicos, los propios ciudadanos) en la perspectiva del perfeccionamiento de la atención a la salud.

## TÍTULO PRIMERO

### Disposiciones generales

Artículo 1. *Ámbito de aplicación de la Ley.*-1. La Ley regula, en el ámbito de competencias que corresponden al Estado, la fabricación, elaboración, control de calidad, circulación, distribución, régimen de precios, comercialización, información y publicidad, importación, exportación, almacenamiento, prescripción, dispensación, evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano y veterinario, así como la ordenación de su uso racional y la intervención de estupefacientes y psicótopos. La regulación también se extiende a las sustancias, excipientes y materiales utilizados para su fabricación, preparación o envasado.

2. Asimismo, regula la actuación de las personas físicas o jurídicas en cuanto intervienen en la circulación industrial o comercial de los medicamentos o que por su titulación profesional puedan garantizarlos, controlarlos, recetarlos o dispensarlos.

3. Igualmente y dentro del ámbito de competencias que corresponden al Estado, la presente Ley regula los principios, normas, criterios y exigencias básicas sobre la eficacia, seguridad y calidad de los Productos Sanitarios y de higiene personal.

Art. 2. *Legislación sobre productos farmacéuticos y normativa básica.*-1. Lo dispuesto en los Títulos Primero, Segundo, excepto el artículo 50, Tercero, Cuarto, excepto su Capítulo Segundo, Quinto, los artículos 84.2 y 86 del Título Sexto, Títulos Séptimo, Octavo, Noveno, Décimo y Disposiciones Adicionales Primera, Segunda y Cuarta y todas las Disposiciones Transitorias, así como las normas de desarrollo, tienen la condición de legislación sobre productos farmacéuticos de acuerdo con lo establecido en el artículo 149.1.16.ª de la Constitución.

Asimismo, al amparo del artículo 149.1.1.ª y 17.ª de la Constitución, sobre regulación de las condiciones básicas que garanticen la igualdad de todos los españoles y el régimen económico de la Seguridad Social, lo dispuesto en los artículos 94, 95 y Disposición Adicional Séptima es competencia exclusiva del Estado y las Disposiciones de Desarrollo son de competencia estatal.

2. Lo establecido en los artículos 50, 77 a 80, 84.1, 3, 4, 5 y 6, 85, 88, 89, 90, 93, 96, 97, y 98, Disposición Adicional Tercera y Disposición Adicional Quinta, así como las remisiones expresas a regulaciones de carácter básico a efectuar por el Gobierno, tienen la condición de norma básica en el sentido previsto en el artículo 149.1.1.ª y 16.ª de la Constitución sobre bases y coordinación general de la sanidad.

3. Los artículos 87, 91 y 92 serán de aplicación en todo el territorio nacional en defecto de regulación específica por aquellas Comunidades Autónomas con competencia normativa en materia de ordenación farmacéutica.

Art. 3. *Obligación de suministro y dispensación.*-1. Los laboratorios, importadores, mayoristas, oficinas de farmacia, servicios de farma-

cia de hospitales, centros de salud y demás estructuras de atención a la salud están obligados a suministrar o a dispensar los medicamentos que se les soliciten en las condiciones legal y reglamentariamente establecidas.

2. Los responsables de la producción, distribución, venta y dispensación de medicamentos deberán respetar el principio de continuidad en la prestación del servicio a la comunidad.

3. La prescripción y dispensación de medicamentos deberá realizarse de acuerdo con los criterios básicos de uso racional que se establecen en esta Ley.

4. Se prohíbe la venta a domicilio y cualquier tipo de venta indirecta al público de medicamentos, sin perjuicio del reparto, distribución o suministro a las entidades legalmente autorizadas para la dispensación al público.

5. La custodia, conservación y dispensación de medicamentos de uso humano corresponderá:

- A las oficinas de farmacia abiertas al público legalmente autorizadas.

- A los servicios de farmacia de los hospitales, de los Centros de Salud y de las estructuras de Atención Primaria en los casos y según las condiciones que se establezcan de acuerdo con el artículo 103, número 1, de la Ley General de Sanidad.

Art. 4. *Incompatibilidades profesionales*.-1. Sin perjuicio de las incompatibilidades establecidas para el ejercicio de actividades públicas, el ejercicio clínico de la medicina, odontología y de la veterinaria serán incompatibles con cualquier clase de intereses económicos directos derivados de la fabricación, elaboración y comercialización de los medicamentos y productos sanitarios.

2. Asimismo el ejercicio profesional del farmacéutico en oficina de farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria y demás estructuras asistenciales será incompatible con cualquier clase de intereses económicos directos de los laboratorios farmacéuticos.

3. El ejercicio clínico de la medicina, odontología y de la veterinaria serán incompatibles con la titularidad de la oficina de farmacia.

4. La pertenencia a la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos o a los Comités Éticos de Investigación Clínica será incompatible con cualquier clase de intereses derivados de la fabricación y venta de los medicamentos y productos sanitarios.

Art. 5. *Obligaciones de información entre las Administraciones Públicas*.-A efectos de salvaguardar las exigencias de salud y seguridad pública, las Administraciones Públicas están obligadas a comunicarse cuantos datos, actuaciones o informaciones se deriven del ejercicio de sus competencias y resulten necesarias para el correcto funcionamiento de esta ley.

## TÍTULO SEGUNDO

### De los medicamentos

#### CAPÍTULO PRIMERO

##### De los medicamentos reconocidos por la Ley y sus clases

Art. 6. *Medicamentos legalmente reconocidos*.-1. Sólo serán medicamentos los legalmente reconocidos como tales y que se enumeran a continuación:

- Las especialidades farmacéuticas.
- Las fórmulas magistrales.
- Los preparados o fórmulas oficiales.
- Los medicamentos prefabricados.

2. Tendrán el tratamiento legal de medicamentos a efectos de la aplicación de esta Ley y de su control general las sustancias o combinaciones de sustancias especialmente calificadas como «productos en fase de investigación clínica» autorizadas para su empleo en ensayos clínicos o para investigación en animales.

3. Corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo resolver sobre la atribución de la condición de medicamento a determinadas sustancias o productos.

4. Los remedios secretos están prohibidos.

5. Es obligatorio declarar a la autoridad sanitaria todas las características conocidas de los medicamentos.

Art. 7. *Actividades prohibidas*.-1. La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos o preparados que se presenten como medicamentos y no estuvieran legalmente reconocidos, dará lugar a las responsabilidades y sanciones previstas en el Capítulo Segundo del Título Noveno de esta Ley, con independencia de las medidas cautelares que procedan.

2. Queda expresamente prohibido:

a) El ofrecimiento directo o indirecto de cualquier tipo de incentivo, primas u obsequios, por parte de quien tenga intereses directos o indirectos en la producción, fabricación y comercialización de medica-

mentos a los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, o a sus parientes y personas de su convivencia.

b) La actuación de estos mismos profesionales, siempre que estén en ejercicio, con las funciones de delegados de visita médica, representantes, comisionistas o agentes informadores de los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

c) La publicidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales.

Art. 8. *Definiciones*.-A los efectos de esta Ley se entenderá por:

1. «Medicamento»: toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administrados a personas o animales con cualquiera de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícita referencia a ellos.

2. «Sustancia medicinal»: toda materia, cualquiera que sea su origen -humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo- a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.

3. «Excipiente»: aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a las sustancias medicinales o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

4. «Materia prima»: toda sustancia -activa o inactiva- empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

5. «Forma galénica o forma farmacéutica»: la disposición individualizada a que se adaptan las sustancias medicinales y excipientes para constituir un medicamento.

6. «Especialidad farmacéutica»: el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinada, preparado para su uso medicinal inmediato, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público, con denominación, embalaje, envase y etiquetado uniformes al que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro de especialidades farmacéuticas.

7. «Medicamento prefabricado»: el medicamento que no se ajusta a la definición de especialidad farmacéutica y que se comercializa en una forma farmacéutica que puede utilizarse sin necesidad de tratamiento industrial y al que la Administración del Estado otorgue autorización sanitaria e inscriba en el Registro correspondiente.

8. «Producto intermedio»: el destinado a una posterior transformación industrial por un fabricante autorizado.

9. «Fórmula magistral»: el medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de las sustancias medicinales que incluye, según las normas técnicas y científicas del arte farmacéutico, dispensado en su farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario en los términos previstos en el artículo 35.4.

10. «Preparado o Fórmula oficial»: aquel medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en su oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

11. «Producto en fase de investigación clínica»: aquel que se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas o en animales sobre su seguridad y eficacia.

12. «Producto sanitario»: cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, incluidos los accesorios y programas lógicos que intervengan en su buen funcionamiento, destinados por el fabricante a ser utilizados en seres humanos, sólo o en combinación con otros, con fines de:

- Diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión.

- Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.

- Regulación de una concepción.

Cuya acción principal no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios.

13. «Producto de higiene personal»: producto que, aplicado directamente sobre la piel o mucosa sana, tiene como finalidad combatir el crecimiento de microorganismos, así como prevenir o eliminar ectoparásitos del cuerpo humano o eliminar los riesgos sanitarios derivados de la utilización de prótesis terapéuticas que se apliquen sobre el cuerpo humano.

## CAPITULO SEGUNDO

## De la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de las especialidades farmacéuticas

Art. 9. *Autorización y registro.*-1. Ningún medicamento tendrá la consideración de especialidad farmacéutica, ni en consecuencia, podrá ser puesto en el mercado como tal sin la previa autorización sanitaria de la Administración del Estado e inscripción simultánea en el Registro de Especialidades Farmacéuticas.

2. Toda modificación, transmisión y extinción de las autorizaciones de las especialidades farmacéuticas deberá constar en el Registro de Especialidades Farmacéuticas que a estos efectos, tendrá del mismo modo que la inscripción, carácter constitutivo.

3. Las Administraciones Públicas no podrán adquirir especialidades farmacéuticas autorizadas en España, para sus servicios sanitarios en condiciones distintas de las que establece el Registro de Especialidades Farmacéuticas, salvo autorización expresa y justificada del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Art. 10. *Condiciones para la autorización de especialidades farmacéuticas.*-1. Se otorgará autorización sanitaria a una especialidad farmacéutica si satisface las siguientes condiciones:

Ser segura, es decir, cuando en condiciones normales de utilización, no produce efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura.

b) Ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece.

c) Alcanzar los requisitos mínimos de calidad y pureza que se establezcan.

d) Estar correctamente identificada y acompañada por la información precisa.

2. El titular de la autorización o, en su caso, el fabricante deben contar con los medios materiales y personales, la organización y la capacidad operativa suficientes para su correcta manufactura.

3. La eficacia y seguridad o no toxicidad de los puntos a) y b) del apartado 1 de este artículo se apreciarán en su relación recíproca y teniendo en cuenta el estado de la ciencia y el destino particular de la especialidad farmacéutica de que se trate.

Art. 11. *Garantías generales de la evaluación.*-1. Los estudios, datos e informaciones que se presenten con la solicitud de autorización de una especialidad farmacéutica para justificar el cumplimiento de las condiciones y garantías mencionadas en este Capítulo, deben haber sido elaborados y avalados con su firma por expertos con las calificaciones técnicas y profesionales suficientes.

2. Los estudios y análisis de las especialidades farmacéuticas se ajustarán a las buenas prácticas de laboratorio y clínica establecidas.

3. Los envases, envases y etiquetados de las especialidades farmacéuticas garantizarán su pronta e inequívoca identificación, su perfecta conservación y prevenirán de forma razonable posibles accidentes.

Art. 12. *Garantías de seguridad, no toxicidad o tolerancia.*-1. Las especialidades farmacéuticas y sustancias medicinales que las compongan serán objeto de estudios toxicológicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso y que estarán en relación con la duración prevista del tratamiento.

2. Estos estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de teratogenia, embriotoxicidad, fertilidad, ensayos de mutagénesis y, cuando sean necesarios, de carcinogénesis y, en general, aquellos otros que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento en condiciones normales de uso y en función de la duración del tratamiento.

3. Los excipientes de los medicamentos, con las exclusiones y limitaciones que procedan, se regularán de acuerdo con lo previsto en esta Ley.

Art. 13. *Garantías de eficacia.*-1. Deberá disponerse de estudios en animales cuyos resultados demuestren las acciones farmacológicas producidas por la sustancia o sustancias medicinales de la especialidad farmacéutica y su destino en el organismo. En todo caso se respetarán las disposiciones comunitarias y nacionales sobre protección de animales utilizados para fines científicos.

2. Dichos estudios deberán reproducir los efectos de distintas dosis de la sustancia e incluir, asimismo, uno o más grupos de control no tratados o tratados con un producto de referencia.

3. Los estudios farmacológicos en animales no deberán limitarse exclusivamente a los efectos relacionados con las indicaciones de la sustancia medicinal, sino que incluirán, necesariamente, información sobre los efectos que deriven de su aplicación.

4. La eficacia de los medicamentos para cada una de sus indicaciones deberá establecerse de un modo adecuado, mediante la previa realización de ensayos clínicos controlados por personas suficientemente cualificadas.

Art. 14. *Garantías de calidad, pureza y estabilidad.*-1. Toda especialidad farmacéutica deberá tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa. Alternativamente, en el caso de

sustancias como las biológicas en las que esto no sea posible, sus procedimientos de preparación deben ser reproducibles.

2. En cada caso deberán existir y utilizarse por el fabricante procedimientos definidos de análisis químico, fisicoquímico, biológico o microbiológico, según proceda, y conocer los límites de precisión de dichos métodos, que permitan establecer la exactitud de esta composición y la uniformidad de la preparación.

3. Los límites permisibles de variabilidad cuantitativa en la composición de la especialidad se establecerán de acuerdo con lo dispuesto en esta Ley.

4. Del mismo modo, deberán ejecutarse por el fabricante métodos de control de calidad establecidos, con referencia a materias primas, intermedios, graneles y productos finales por él fabricados, así como del material de envasado, etiquetado y embalaje, en su caso.

5. El proceso de fabricación de la especialidad deberá ajustarse a pautas uniformes y detalladamente descritas, según Normas de Correcta Fabricación. Cuando se trate de sustancias biológicas, las distintas etapas de fabricación deberán ser convenientemente validadas para que puedan valorarse con precisión la pureza y el mantenimiento de las propiedades de las sustancias.

6. En cada caso, el Laboratorio responsable deberá realizar ensayos galénicos para garantizar la estabilidad y condiciones de conservación de la especialidad.

7. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el tipo de controles exigibles al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, a efectos de la autorización y registro, manteniéndose dichos controles mientras dure la producción y/o comercialización de la especialidad farmacéutica. Los procedimientos de control de calidad habrán de modificarse conforme al avance de la técnica.

8. La Administración realizará controles periódicos de calidad de las especialidades farmacéuticas existentes en el mercado, de las materias primas y de los productos intermedios, así como del material de envasado y de las condiciones de conservación, transporte y venta.

Art. 15. *Garantías de identificación: Denominaciones oficiales españolas.*-1. A cada sustancia medicinal le será atribuida una denominación oficial española (D.O.E.) por el Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de las Reales Academias de Farmacia y demás órganos de acreditada solvencia científica que se estimen oportunos. La D.O.E. será de obligatorio uso, sin perjuicio de que puede expresarse, además, en las correspondientes lenguas oficiales de las Comunidades Autónomas.

2. La D.O.E. deberá ser igual, o lo más aproximada posible, salvadas las necesidades lingüísticas, a las denominaciones comunes internacionales fijadas por la Organización Mundial de la Salud.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo publicará una lista con las D.O.E. de las sustancias autorizadas en España.

4. Las D.O.E. de las sustancias medicinales serán de dominio público.

5. No podrán registrarse como marcas para distinguir medicamentos las denominaciones oficiales españolas o las denominaciones comunes internacionales o aquellas otras denominaciones que puedan confundirse con unos y otras.

Las Administraciones Sanitarias promoverán, de oficio, las actuaciones necesarias para que se declare la nulidad de una marca que se hubiere inscrito en el Registro de la Propiedad Industrial contraviniendo esta prohibición.

6. Los organismos públicos, siempre que mencionen sustancias medicinales, deberán utilizar las D.O.E., si existen, o, en su defecto, la denominación común internacional o, a falta de ésta, la denominación usual o científica.

7. Lo dispuesto en el número anterior será de aplicación a todos los supuestos en que por exigencias legales o reglamentarias deba figurar la composición de una especialidad farmacéutica o medicamento, bien en el embalaje, envase, ficha técnica, prospecto o material publicitario.

8. El Ministerio de Sanidad y Consumo promoverá la difusión de las denominaciones oficiales españolas de los medicamentos entre los profesionales de la Sanidad.

Art. 16. *Garantías de identificación: Denominación de las especialidades farmacéuticas.*-1. Podrá designarse a una especialidad farmacéutica con un nombre de fantasía o marca comercial o bien con una denominación oficial española y, en su defecto, con una denominación común o científica unidas ya a una marca, ya al nombre del titular de la autorización o fabricante.

2. La denominación de la especialidad farmacéutica, cuando sea una marca comercial o un nombre de fantasía, no podrá confundirse con una Denominación Oficial Española o Denominación Común Internacional ni inducir a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza de la especialidad.

3. En los envases, envases y etiquetas, así como en la publicidad de una especialidad farmacéutica que solo contiene una sustancia medicinal deberá figurar necesariamente, junto a la marca comercial o nombre de fantasía en caracteres legibles, la Denominación Oficial Española o, en su defecto, la Denominación Común Internacional o la denominación común usual o científica de dicha sustancia.

4. En todo caso, en la ficha técnica y en el prospecto figurará la Denominación Oficial Española, claramente destacada, de las sustancias medicinales que contenga la especialidad farmacéutica o, en su defecto, la Denominación Común Internacional o la denominación común usual o científica.

Art. 17. *Garantías de identificación: Declaración de la composición.*—1. En la solicitud de autorización sanitaria y en la ficha técnica de las especialidades farmacéuticas, figurará, entre los datos de identificación, la completa y exacta composición cualitativa y cuantitativa, incluyendo no sólo las sustancias medicinales, sino también todos los excipientes y los disolventes, aunque estos últimos desaparezcan en el proceso de fabricación.

2. En los embalajes, envases, etiquetado y prospectos figurará en las condiciones que reglamentariamente se establezcan la composición cualitativa y cuantitativa, incluyendo las sustancias medicinales y también los excipientes cuyo conocimiento sea conveniente para una correcta administración y uso del medicamento.

Art. 18. *Código nacional de medicamentos.*—El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá un Código Nacional de Medicamentos de general aplicación que facilite su pronta identificación, incluso por medios mecánicos o informáticos, y podrá exigir que sus números o claves figuren en embalajes, envases, etiquetado, prospectos, fichas técnicas y material informativo y publicitario referido a medicamentos.

Art. 19. *Garantías de Información: Ficha técnica, etiquetado y prospecto.*—1. El titular de la especialidad farmacéutica proporcionará información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones a observar en su empleo. Los textos se presentarán, al menos, en la lengua española oficial del Estado.

2. Dicha información escrita constará en el embalaje, envase, prospecto y ficha técnica con la extensión y pormenores que a cada uno de dichos elementos corresponda según su naturaleza y que reglamentará el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. En el embalaje y envase figurarán los datos de la especialidad, del titular de la autorización y del fabricante, en su caso, vía de administración, cantidad contenida, precio, número de lote de fabricación, fecha de caducidad, precauciones de conservación, condiciones de dispensación y demás datos que reglamentariamente se determinen.

4. El prospecto proporcionará a los pacientes información suficiente sobre la identificación de la especialidad y su titular e instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sobre los efectos adversos, interacciones, contraindicaciones y otros datos que se determinen reglamentariamente con el fin de promover su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito, así como las medidas a adoptar en caso de intoxicación.

5. La ficha técnica resumirá la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, y será difundida a los médicos y farmacéuticos en ejercicio y, en su caso, a los veterinarios en ejercicio, por el titular de la autorización, antes de la comercialización de la especialidad farmacéutica.

La ficha técnica se ajustará a un modelo uniforme, y en ella constarán datos suficientes sobre identificación de la especialidad y su titular, así como la información que requiera una terapéutica y atención farmacéutica correcta, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización. A la ficha técnica acompañará, preceptivamente, información actualizada del precio de la especialidad, y, cuando sea posible, la estimación del coste del tratamiento.

6. El prospecto sólo contendrá información concerniente a la especialidad farmacéutica a que se refiera. La ficha podrá contener, además, información de otras dosificaciones o vías de administración del mismo medicamento.

7. La información del prospecto y ficha técnica, especialmente la que se refiere a indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y precauciones particulares en su empleo, deberá ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos y clínicos a que se refieren los artículos 12 y 13 y con el estado presente de los conocimientos científicos. También deberán reflejar la experiencia adquirida con la especialidad farmacéutica desde su comercialización.

8. Las afirmaciones que contengan estarán, en todo caso, apoyadas por estudios científicos y no serán desorientadoras para los profesionales sanitarios o el público.

9. Los textos y demás características de la ficha técnica, etiquetado y prospecto forman parte de la autorización de las especialidades farmacéuticas y han de ser previamente autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Sus modificaciones requerirán asimismo autorización previa.

10. El nombre de marca registrada o de denominación genérica, en su caso, se imprimirá en el embalaje o, en su defecto, en el envase en braille, estableciéndose por el Gobierno las condiciones para el cumplimiento de este requisito.

Art. 20. *Garantías en prevención de accidentes.*—1. Los medicamentos se elaborarán y presentarán de forma que se garantice la prevención razonable de accidentes, especialmente en relación con la infancia y personas con capacidad disminuida.

2. En particular se procurará que las especialidades farmacéuticas cuenten con cierres de seguridad o materiales suficientemente resistentes

a la apertura, procedimientos de identificación rápida y fácil y se evitarán colores y sabores innecesariamente atractivos.

3. Asimismo, los envases llevarán, en su caso, algún dispositivo de precinto que garantice al usuario que la especialidad farmacéutica mantiene la composición, calidad y cantidad del producto envasado por el fabricante.

4. Las Administraciones Públicas realizarán campañas informativas sobre las advertencias y precauciones que deban observarse con los restos de los medicamentos no usados, pudiendo, en caso de riesgos evidentes, proceder a la recogida de ellos.

Art. 21. *Tramitación.*—1. De acuerdo con lo dispuesto en la presente Ley, el Gobierno reglamentará el procedimiento de obtención de la autorización e inscripción en el Registro de las especialidades farmacéuticas, incorporando los trámites y plazos que la Comunidad Económica Europea establezca en virtud de la armonización comunitaria.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá requerir al solicitante para que aporte documentación, estudios, datos o informaciones complementarias. Formulada este requerimiento, quedará interrumpido el transcurso de los plazos marcados para el otorgamiento, hasta que sea atendido, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 99 de la Ley de Procedimiento Administrativo.

3. En el procedimiento de evaluación, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá requerir el asesoramiento y dictamen de expertos calificados del mundo científico y profesional.

4. En el procedimiento de autorización se podrá someter la especialidad farmacéutica, sus materias primas, productos intermedios y otros componentes a examen del Centro Nacional de Farmacobiología, que, en caso de carecer de los medios necesarios o no poder cumplir con los plazos establecidos, deberá acudir a otro laboratorio nacional o extranjero. Estos efectuarán los análisis y comprobaciones experimentales necesarios para dictaminar si las especialidades cumplen las garantías de calidad, pureza, estabilidad y demás que procedan.

5. El expediente, en su conjunto, se someterá al dictamen de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos, ante la cual podrá comparecer el solicitante en defensa de su solicitud.

6. Reglamentariamente, se regulará la transmisión de la autorización sanitaria de las especialidades farmacéuticas y las modificaciones que afecten a las especialidades autorizadas.

Art. 22. *Autorizaciones sometidas a reservas.*—1. El Ministerio de Sanidad y Consumo, por razones sanitarias objetivas, podrá sujetar a reservas singulares la autorización de las especialidades farmacéuticas que así lo requieran por su naturaleza o características.

2. En particular, podrá limitarse la vigencia de la autorización a un periodo determinado y revisable, en función de los resultados que se obtengan con la utilización del medicamento, valorada tras los oportunos estudios.

3. También podrá consistir la limitación en la restricción al uso hospitalario de la especialidad farmacéutica, en exigir un diagnóstico hospitalario o requerir la prescripción por médicos especialistas.

4. La autorización para la elaboración y distribución de muestras gratuitas será excepcional y cumplirá las condiciones que reglamentariamente se establezcan.

En todo caso no se autorizarán muestras gratuitas de especialidades farmacéuticas que tengan estupefacientes o psicótropos o que causen dependencia y de aquellas otras que el Ministerio de Sanidad y Consumo determine.

Art. 23. *Denegación de autorización.*—La autorización de una especialidad farmacéutica será denegada, motivadamente, por las siguientes causas:

a) Cuando de su estudio se deduzca que, en condiciones normales de empleo, pueda resultar nociva o no segura.

b) Cuando carezca de eficacia terapéutica.

c) Cuando su eficacia terapéutica o su inocuidad no hayan sido suficientemente probadas por el solicitante, sin perjuicio de las autorizaciones condicionales previstas en el artículo anterior.

d) Cuando no tenga la composición cuantitativa o cualitativa declarada.

e) Cuando su composición no resulte suficientemente estable en las condiciones normales de uso.

f) Cuando la solicitud no se presente en forma reglamentaria o los datos e informaciones de la documentación que la ha de acompañar no se ajusten a lo requerido por la Ley, o no se completen en el periodo establecido en el artículo 71 de la Ley de Procedimiento Administrativo, siempre que se haya efectuado el preceptivo requerimiento al respecto.

g) Cuando los métodos, los controles, las instalaciones utilizadas para la fabricación, preparación, envasado o conservación no sean los adecuados para mantener su identidad, potencia y pureza.

h) Cuando los estudios e investigaciones que se presenten en apoyo de la solicitud sean incompletos, insuficientes o imperfectos para demostrar la seguridad, eficacia y calidad del medicamento.

i) Cuando los estudios, datos e informaciones no han sido realizados o no estén firmados por técnicos con las calificaciones que marque la Ley.



j) Cuando sea solicitada por una persona que no reúne los requisitos del artículo 10.2 o cuando el fabricante no posea la autorización prevista en el artículo 70 o la autorización expedida según el derecho de la Comunidad Económica Europea por un país miembro.

**Art. 24. Validez temporal.**—1. La autorización de las especialidades farmacéuticas será temporal, pero podrá renovarse cada cinco años, a petición del titular si no existen razones sanitarias en contra, previa actualización —si procede— de la documentación técnica. La actualización de la documentación técnica se ajustará a los criterios y garantías de esta Ley y en la forma que establezca el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. El titular de una autorización efectuará anualmente ante el Ministerio de Sanidad y Consumo una declaración simple de intención de comercializar; su incumplimiento podrá motivar la extinción de la autorización, previo expediente, con audiencia del interesado.

3. La Administración Sanitaria del Estado, por causa de interés sanitario, adoptará las medidas pertinentes para la pervivencia o rehabilitación de una especialidad farmacéutica.

**Art. 25. Alteración del régimen.**—Por razones de interés público o defensa de la salud o seguridad de las personas, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá modificar y restringir las condiciones de la autorización de una especialidad farmacéutica relativas a su composición, indicaciones o información sobre reacciones adversas, o establecer alguna de las reservas previstas en el artículo 22.

**Art. 26. Suspensión y revocación.**—La autorización será temporalmente suspendida o definitivamente revocada por el Ministerio de Sanidad y Consumo en los siguientes casos:

- Cuando la especialidad farmacéutica resulte ser nociva o no segura en las condiciones normales de empleo.
- Cuando la especialidad farmacéutica resulte no ser terapéuticamente eficaz.
- Cuando la especialidad farmacéutica no tenga la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad, pureza y estabilidad.
- Cuando no se ejecuten los controles de calidad a que se refieren los artículos 14 y 71.
- Cuando el laboratorio fabricante no cumpla las Buenas Prácticas de Fabricación y/o las Buenas Prácticas de Laboratorio.
- Cuando se demuestre que los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización establecidos según lo dispuesto en el artículo 21, sean erróneos o falsos, o no se hayan adaptado conforme a lo dispuesto en los artículos 33 y 71.
- Cuando se demuestre que los estudios, datos e informaciones no hayan sido realizados o no estén firmados por expertos con las calificaciones técnicas y profesionales suficientes.
- Cuando, previo apercibimiento, se sigan incumpliendo las reglas dictadas para la satisfacción de las garantías de identificación e información que regula el artículo 19.

Cuando, por cualquier otra causa, suponga un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas o animales.

**Art. 27. Procedimiento para modificación, suspensión o revocación.**—1. Las medidas previstas en los dos artículos anteriores se acordarán previa instrucción de expediente con audiencia del interesado. Emitirán dictamen preceptivo pero no vinculante la Comisión Nacional de Farmacovigilancia en los casos a), b) e i) y el Centro Nacional de Farmacobiología en los casos c) y d) del artículo anterior.

2. La suspensión y revocación a que se refiere el apartado anterior se producirá, según lo establecido en el mismo, previas las correspondientes actuaciones de inspección y control realizadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo o por las Comunidades Autónomas, cuando éstas ostenten competencia de ejecución en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

**Art. 28. Publicación.**—Las autorizaciones de especialidades farmacéuticas y sus suspensiones, revocaciones y cancelaciones serán publicadas en el «Boletín Oficial del Estado» cuando sean firmes.

**Art. 29. Procedimientos simplificados para medicamentos suficientemente conocidos por la autoridad sanitaria.**—1. En el caso de medicamentos ya conocidos y suficientemente experimentados de forma que su efectividad, seguridad de uso y reacciones adversas sean ya conocidas y consten en la literatura científica, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá exigir una documentación abreviada que exima del cumplimiento de alguno de los requisitos citados en artículos anteriores.

2. También podrá establecer un procedimiento simplificado cuando la solicitud de autorización se refiera a una especialidad farmacéutica de composición e indicaciones similares a otra ya autorizada según las disposiciones de esta Ley y de cuya eficacia y seguridad la autoridad sanitaria tiene el debido conocimiento.

3. En los supuestos anteriores podrá eximirse en particular al solicitante de la presentación de los resultados de los estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos o sustituirlos por documentación bibliográfica.

4. Las disposiciones de este artículo no serán de aplicación a los productos o categorías de productos biológicos que reglamentariamente se determinen.

**Art. 30. Asociaciones a dosis fijas.**—En el caso de sustancias medicinales asociadas a dosis fijas, se exigirá la presentación de pruebas de que la especialidad ofrece ventajas respecto a la utilización aislada de cada uno de sus componentes.

**Art. 31. Dispensación de medicamentos.**—1. Como norma general, los medicamentos sólo serán dispensados con receta.

El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los requisitos mínimos, características y plazo de validez de las recetas y órdenes hospitalarias.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá requisitos especiales para la prescripción y dispensación de los medicamentos estupefacientes, psicótropos y otros que por su naturaleza lo requieran o para tratamientos peculiares.

3. Reglamentariamente, podrán establecerse las condiciones de la dispensación fraccionada de los medicamentos prefabricados.

4. Podrán autorizarse especialidades farmacéuticas que no requieran prescripción facultativa para poder ser dispensadas y utilizadas, siempre que:

- Vayan destinadas a patologías que no necesitan un diagnóstico preciso.
- De los datos de su evaluación toxicológica, clínica o de su utilización y vía de administración no se desprenda la necesidad de prescripción con receta para evitar los riesgos directos o indirectos de la salud de las personas.

5. El Ministerio de Sanidad y Consumo determinará las especialidades farmacéuticas que pueden ser objeto de publicidad cuando las mismas cumplan, al menos, los siguientes requisitos:

- No se destinen a la prevención o curación de patologías que requieran diagnóstico o prescripción facultativa, así como a aquellas otras patologías que determine el referido Ministerio.
- Estén destinadas a la prevención, alivio o tratamiento de síndromes o síntomas menores.
- Se formulen con las sustancias medicinales expresamente establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo en una lista positiva, la cual será actualizada periódicamente.
- Hayan demostrado, con amplia experiencia, ser seguras y eficaces para la indicación terapéutica correspondiente.
- En su aplicación, no podrá hacerse uso de la vía parenteral o de cualquier otra vía inyectable.
- La sujeción a las condiciones y criterios publicitarios establecidos en la autorización correspondiente por el Ministerio de Sanidad y Consumo respecto de cada especialidad farmacéutica.

6. Para su autorización, los mensajes publicitarios de las especialidades farmacéuticas deben reunir los siguientes requisitos:

- Ajustarse a las condiciones y exigencias que figuren en el Registro de la especialidad farmacéutica de que se trata y a lo previsto en el apartado 5, f), de este artículo.
- Contener los datos identificativos y recomendaciones que se determinen por el Ministerio de Sanidad y Consumo para promover su utilización racional, evitar su abuso y prevenir los riesgos derivados de la utilización normal de los mismos.
- No incluir expresiones que proporcionen seguridad de curación, ni testimonios sobre las virtudes del producto, ni testimonios de profesionales o de personas que por su notoriedad puedan suponer inducción al consumo.
- No utilizar como argumento publicitario el hecho de haber obtenido autorización sanitaria en cualquier país o cualquier otra autorización, número de registro sanitario o certificación que corresponda expedir, ni los controles o análisis que compete ejecutar a las autoridades sanitarias con arreglo a lo dispuesto en esta Ley.

7. La autorización a que se refiere el apartado anterior será otorgada por el Ministerio de Sanidad y Consumo cuando se refiera a campañas promovidas en medios de difusión de ámbito superior al de una Comunidad Autónoma o cuando se realice en el ámbito de una Comunidad sin competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos.

8. El embalaje, envase, etiquetado y prospectos de las especialidades que no requieran receta médica contendrán aquellas advertencias que convengan a su naturaleza y, en especial, para prevenir su uso indebido y los riesgos derivados de la utilización normal de las mismas.

9. Las Administraciones Sanitarias, por razones de salud pública o seguridad de las personas, podrán limitar, condicionar o prohibir la publicidad de los medicamentos.

10. Se prohíben las primas, obsequios, rebajas, premios, concursos o similares como métodos vinculados a la promoción o venta al público de los productos regulados en esta Ley.

11. No serán financiadas con fondos públicos las especialidades farmacéuticas de las cuales se haga publicidad dirigida al público en cualquier forma.

**Art. 32. Confidencialidad.**—El contenido de los expedientes de autorización de las especialidades farmacéuticas será confidencial, sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones de inspección.

Art. 33. *Actualización del expediente.*-1. El titular de la autorización de una especialidad farmacéutica deberá mantener actualizado el expediente aportado para obtener aquella, incorporando al mismo cuantos datos, informes o modificaciones tecnológicas impongan los avances de la ciencia y los procedimientos de correcta fabricación y control.

2. Otorgada la autorización de una especialidad farmacéutica, el titular deberá tener en cuenta con relación a los métodos de control los avances de la técnica y el progreso de la ciencia e introducir las modificaciones necesarias para que la especialidad sea controlada según métodos científicos generalmente aceptados. Estas modificaciones habrán de ser aprobadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo o las Comunidades Autónomas que ostenten competencia de ejecución en materia de legislación sobre productos farmacéuticos podrán exigir del fabricante de una especialidad, en cualquier momento, que justifique la realización de los controles de calidad, pureza, estabilidad, potencia y demás que procedan establecidos en la autorización y registro de aquella.

Art. 34. *Medicamentos de elevado interés terapéutico.*-1. El Gobierno, para asegurar el abastecimiento de «medicamentos sin interés comercial», podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal y de distribución y dispensación.

2. A los efectos del apartado anterior y de lo previsto en el artículo 115, se entiende por «medicamentos sin interés comercial» aquellos que siendo necesarios para determinados tratamientos de cuadros o patologías de escasa incidencia, existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional.

### CAPITULO TERCERO

#### Requisitos sanitarios de los demás medicamentos

Art. 35. *Requisitos de las fórmulas magistrales.*-1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 55.5 de la presente Ley y según las directrices del Formulario Nacional.

2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.

3. En la preparación de fórmulas magistrales se observarán las Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad.

4. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

5. Para la formulación magistral de sustancias o medicamentos no autorizados en España se requerirá el régimen previsto en el artículo 37.

Art. 36. *Requisitos de los preparados oficiales.*-Los preparados oficiales deberán cumplir las siguientes condiciones:

- a) Estar enumerados y descritos por el Formulario Nacional.
- b) Cumplir las normas de la Real Farmacopea Española.  
Ser elaborados y garantizados por un farmacéutico de la oficina de farmacia, o del servicio farmacéutico que los dispense.
- c) Deberán necesariamente presentarse y dispensarse bajo denominación genérica y en ningún caso bajo marca comercial.
- d) Los preparados oficiales irán acompañados del nombre del farmacéutico que los prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación y conservación, así como su segura utilización.

Art. 37. *Requisitos de los medicamentos extranjeros sin autorización española.*-Corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo autorizar la importación de medicamentos legalmente comercializados en algún país extranjero y no autorizados en España. Esta importación se autorizará cuando resulte imprescindible para el tratamiento o diagnóstico de patologías concretas.

Art. 38. *Autorización de productos en fase de investigación clínica.*-1. No podrá aplicarse a las personas ningún «producto en fase de investigación clínica» si no ha recaído previamente una resolución del Ministerio de Sanidad y Consumo que lo califique como tal y enumere las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica.

2. La calificación sólo se otorgará cuando se hayan realizado las pruebas preclínicas necesarias para establecer el perfil farmacológico y toxicológico del producto que garantice su aptitud para la investigación clínica.

3. Una vez haya recaído sobre un producto la calificación anterior podrán realizarse con él y con referencia a las indicaciones mencionadas en aquella, los ensayos clínicos que se soliciten si se ajustan a lo establecido en el Título Tercero de esta Ley.

4. Una especialidad farmacéutica no podrá ser objeto de investigación en personas excepto, en el marco de un ensayo clínico cuando se cumpla lo previsto en el Título Tercero de esta Ley, cuando se trate de demostrar indicaciones terapéuticas distintas de las autorizadas, nuevas

dosificaciones o, en general, condiciones diferentes para las que sea autorizada.

5. Excepcionalmente, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá conceder autorización, con las condiciones que en ella se expresen, para la prescripción y la aplicación de «productos en fase de investigación clínica» a pacientes no incluidos en un ensayo clínico, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad y con el consentimiento expreso del paciente, considere indispensable tratarlos con ellos y justifique ante la autoridad sanitaria los motivos por los que decide tal tratamiento.

### CAPITULO CUARTO

#### Medicamentos especiales

##### SECCIÓN PRIMERA: MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Art. 39. *De las vacunas y demás medicamentos biológicos.*-1. Las vacunas y los productos biológicos utilizables como medicamentos estarán sujetos al régimen de las especialidades farmacéuticas con las particularidades previstas en esta Ley o que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características de aplicación propia.

2. Queda exceptuada de lo dispuesto en el apartado anterior la preparación individualizada de vacunas y alérgenos para un solo paciente, la cual sólo podrá efectuarse en establecimientos que reúnan las particularidades que reglamentariamente se establezcan por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

3. En el caso de los productos biológicos, cuando sea necesario por interés de la salud pública, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá someter a autorización previa cada lote de fabricación de producto terminado y condicionar la comercialización a su conformidad. También podrá someter a autorización previa los materiales de origen, productos intermedios y graneles y condicionar a su conformidad su empleo en la fabricación. Los referidos controles se considerarán realizados cuando ante el Ministerio de Sanidad y Consumo se acredite documentalente que han sido efectuados, en el país de origen, con idénticas exigencias a las previstas en esta Ley y siempre que se hayan mantenido las condiciones originales del producto.

##### SECCIÓN SEGUNDA: MEDICAMENTOS DE ORIGEN HUMANO

Art. 40. *Medicamentos derivados de la sangre, del plasma y de los demás fluidos, glándulas y tejidos humanos.*-1. Los derivados de la sangre, del plasma y de los demás fluidos, glándulas y tejidos humanos, cuando se utilicen con finalidad terapéutica, se considerarán medicamentos y estarán sujetos al régimen previsto en esta Ley con las particularidades que se establezcan reglamentariamente según su naturaleza y características.

2. La sangre, plasma y sus derivados y demás fluidos, glándulas y tejidos humanos procederán, en todo caso, de donantes identificados y obtenidos en centros autorizados. Se adoptarán las medidas precisas que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

3. La importación y la autorización como especialidades farmacéuticas de los medicamentos derivados de la sangre y del plasma podrá ser denegada o revocada cuando aquella no proceda de donaciones altruistas realizadas en bancos de sangre o centros de plasmáferesis, ubicados en los países miembros de la CEE que reúnan las debidas garantías.

4. La autorización como especialidades farmacéuticas de los medicamentos derivados de la sangre y del plasma podrá condicionarse a la presentación por el solicitante, de documentación que acredite que el precio del medicamento no incluye beneficio ilegítimo sobre la sangre donada altruistamente.

Las Administraciones Sanitarias promoverán las donaciones de sangre altruistas así como el desarrollo de la producción y utilización de los hemoderivados provenientes de estas donaciones.

##### SECCIÓN TERCERA: MEDICAMENTOS ESTUPEFACIENTES Y PSICOTRÓPOS

Art. 41. *Estupefacientes y psicotrópos.*-Las sustancias medicinales estupefacientes incluidas en la «Convención Unica sobre Estupefacientes» y las sustancias psicotrópicas incluidas en el «Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas» y los medicamentos que las contengan, se regirán por esta Ley y por su legislación especial.

##### SECCIÓN CUARTA: MEDICAMENTOS DE PLANTAS MEDICINALES

Art. 42. *Condiciones generales.*-1. Las plantas y sus mezclas así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica, diagnóstica o preventiva seguirán el régimen de las fórmulas magistrales, preparados oficiales o especialidades farmacéuticas, según proceda y con las especificidades que reglamentariamente se establezcan.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá una lista de plantas cuya venta al público estará restringida o prohibida por razón de su toxicidad.

3. Podrán venderse libremente al público las plantas tradicionalmente consideradas como medicinales y que se ofrezcan sin referencia a propiedades terapéuticas, diagnósticas o preventivas, quedando prohibida su venta ambulante.

#### SECCIÓN QUINTA: MEDICAMENTOS VETERINARIOS.

Art. 43. *Condiciones generales y definiciones.*-1. A los medicamentos veterinarios le son de aplicación todos los criterios y exigencias generales que esta Ley establece, con las especificidades que incorpora esta sección o que reglamentariamente puedan disponerse y que serán ejercidas por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación de acuerdo con el Ministerio de Sanidad y Consumo, sin perjuicio de las competencias de las Comunidades Autónomas.

2. A los efectos de esta Ley se considerarán igualmente medicamentos reconocidos:

Premezcla medicamentosa para piensos: medicamento veterinario, elaborado para ser incorporado a un pienso.

Fórmulas magistrales destinadas a los animales: se entenderán las prescritas por un veterinario y destinadas a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta, bajo el cuidado directo de dicho facultativo, y preparado por un farmacéutico o bajo su dirección en su oficina de farmacia.

Producto intermedio: producto que incorpora una premezcla medicamentosa, utilizado en la elaboración de un pienso medicamentoso.

3. Son piensos medicamentosos todo pienso que lleva incorporado alguna premezcla medicamentosa.

Art. 44. *Autorización y registro.*-1. Las especialidades farmacéuticas y medicamentos prefabricados de uso veterinario, así como las premezclas medicamentosas para poder ser fabricados y comercializados, necesitarán estar autorizados e inscritos en el Registro de Especialidades Farmacéuticas. En el caso de medicamentos ya conocidos y suficientemente experimentados de forma que su efectividad, seguridad de uso y reacciones adversas ya sean conocidas y consten en la literatura especializada, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá establecer una documentación abreviada que exima de algunos de los requisitos señalados en esta Ley.

2. Reglamentariamente podrá establecerse un régimen particular, que exima de alguna de las exigencias previstas en esta Ley, para la autorización y comercialización de medicamentos veterinarios destinados exclusivamente a los peces de acuario, pequeños roedores y animales no destinados a consumo humano, siempre que los referidos medicamentos no precisen control veterinario y se adopten las medidas necesarias para impedir su utilización para otros animales. En ningún caso este régimen alcanzará a medicamentos estupefacientes o psicotropos.

3. La autorización será otorgada por la Administración del Estado previo el informe preceptivo de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios que será vinculante cuando por razones de salud pública sea negativo o proponga determinadas limitaciones, prohibiciones, requisitos o exigencias de utilización.

4. Las Inspecciones necesarias en el trámite de autorización de medicamentos veterinarios y de sus fabricantes o para la fabricación por terceros serán realizadas por los servicios competentes de la Administración del Estado.

Art. 45. *Garantías, seguridad, eficacia e identificación.*-1. Los medicamentos veterinarios serán objeto de estudios y ensayos complementarios que permitan garantizar su seguridad, en los que se tendrá en cuenta:

a) Que cuando se administran a animales productores de alimentos destinados al consumo humano debe conocerse el tiempo de espera adecuado para eliminar los riesgos a las personas derivados de los residuos o metabolitos de aquéllos.

b) Las repercusiones sobre las personas que los manejan, principalmente para los productos destinados a la mezcla con los piensos.

c) Las influencias sobre el medio ambiente, cuando pueda dar lugar a una acción residual a través de los productos de desecho.

d) Tratándose de productos biológicos y, de las vacunas en particular, las repercusiones epizooticas.

2. Como garantía de eficacia los estudios y ensayos tendrán que realizarse, también, en los animales a los que se destina el medicamento.

3. En los envases y embalajes, así como en la información que acompañe al medicamento se consignará, además de lo previsto en los artículos 17 y 19, la indicación de que se trata de un medicamento veterinario y del tiempo de espera cuando se destine a animales productores de alimentos.

Art. 46. *Causas de denegación, suspensión o revocación.*-1. Además de las previstas en los artículos 23 y 26 de esta Ley serán, también, causas de denegación, suspensión o revocación de la autorización de un medicamento veterinario, si:

a) El tiempo de espera indicado no está suficientemente justificado.

b) La utilización del producto en cuestión está expresamente prohibida o sometida a reserva por interés para la salud pública.

c) Tratándose de productos biológicos, razones de orden epizootico no aconsejen su uso.

2. La suspensión y revocación a que se refiere el apartado anterior se producirá, según lo establecido en el mismo, previas las correspondientes actuaciones de inspección y control realizadas por la Administración del Estado o por las Comunidades Autónomas cuando éstas ostenten competencia de ejecución en materia de legislación sobre productos farmacéuticos.

3. Las resoluciones de denegación, suspensión o revocación de la autorización de una especialidad farmacéutica veterinaria serán motivadas y se adoptarán previo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios.

Art. 47. *Investigación en animales.*-La realización de ensayos en animales productores de alimentos de consumo humano requerirán la calificación previa de «productos en fase de investigación» y la autorización específica de la Administración del Estado previo informe de la Comisión Nacional de Evaluación de Medicamentos Veterinarios. En dicha autorización se incluirán cuantas medidas procedan para evitar cualquier riesgo para la salud de las personas o ambiente.

Art. 48. *Entidades de fabricación.*-1. La autorización de los laboratorios fabricantes de medicamentos de uso veterinario y la preceptiva para la fabricación por terceros, será otorgada por la Administración del Estado siguiendo las directrices previstas en el Título Cuarto de esta Ley.

2. La elaboración de productos intermedios y piensos medicamentosos únicamente podrá realizarse a partir de premezclas medicamentosas que dispongan de la autorización prevista en el artículo 44 y por entidades autorizadas específicamente, a tal fin.

Art. 49. *Prescripción veterinaria.*-1. Sólo tendrán que cumplir el requisito de prescripción por un veterinario mediante receta para su dispensación al público los medicamentos de uso veterinario siguientes:

a) Sometidos a limitaciones oficiales de utilización, por razones de salud pública o de sanidad animal.

b) Que por su efecto residual sobre los alimentos de origen animal requieran un seguimiento de uso al objeto de observar el tiempo de espera correspondiente.

c) Cuyo uso pueda presentar riesgos para los animales o indirectamente, un peligro potencial para la salud pública, u originar trastornos en las personas que los aplican.

d) Destinados a tratamientos de procesos patológicos que requieran un diagnóstico preciso, previo, o que de su uso se puedan derivar repercusiones que dificulten o interfieran acciones diagnósticas o terapéuticas ulteriores.

e) Fórmulas magistrales destinadas a animales.

f) Los que contengan estupefacientes o psicotropos de acuerdo con su legislación específica.

2. El Gobierno establecerá la relación de principios activos cuya dispensación requerirá la prescripción de un veterinario mediante receta de acuerdo con los criterios establecidos en el punto anterior.

Art. 50. *Dispensación de medicamentos veterinarios.*-El Gobierno desarrollará con carácter básico la dispensación de medicamentos veterinarios de acuerdo con los criterios siguientes:

1. La dispensación al público de los medicamentos prefabricados, especialidades farmacéuticas, fórmulas magistrales y preparados oficinales veterinarios se realizarán exclusivamente por:

- Las oficinas de farmacia legalmente establecidas que además serán las únicas autorizadas para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

- Las entidades o agrupaciones ganaderas para el uso exclusivo de sus miembros, autorizados en las condiciones que se establezcan en base a la realización de programas zoonosanitarios y que cuenten con servicios farmacéuticos y veterinarios.

- Los establecimientos comerciales detallistas autorizados en las condiciones que se establezcan siempre que cuenten con servicios farmacéuticos responsables de la custodia, suministro y control de utilización de estos medicamentos.

2. Por razones de urgencia y lejanía de las oficinas de farmacia podrán utilizarse botiquines de medicamentos veterinarios en las condiciones que se determinen.

3. Las industrias de alimentación animal y explotaciones ganaderas podrán adquirir directamente las premezclas medicamentosas y productos intermedios destinados a la elaboración de piensos medicamentosos.

#### SECCIÓN SEXTA: RADIOFÁRMACOS

Art. 51. *Definiciones.*-A los efectos de esta Ley se entenderá por:

- Radiofármaco: cualquier producto que cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica contenga uno o más radionúclidos (isótopos radiactivos).

- Generador: cualquier sistema que incorpore un radionúclido (radionúclido padre) que en su desintegración origine otro radionúclido



(radionúclido hijo) que se utilizará como parte integrante de un radiofármaco.

- Equipo reactivo: cualquier preparado industrial que deba combinarse con el radionúclido para obtener el radiofármaco final.
- Precursor: todo radionúclido producido industrialmente para el marcado radiactivo de otras sustancias antes de su administración.

Art. 52. *Fabricación*.-1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, la fabricación industrial y la autorización y registro de los generadores, equipos reactivos, precursores y radiofármacos requerirá la autorización previa del Ministerio de Sanidad y Consumo, otorgada de acuerdo con los principios generales de esta Ley y según las exigencias y procedimientos que reglamentariamente se establezcan.

2. La autorización prevista en el punto anterior no será exigida para la preparación extemporánea de un radiofármaco, por persona calificada para su aplicación en un centro o institución legalmente facultado para ello, si se realiza exclusivamente a partir de generadores, equipos reactivos y precursores autorizados y con arreglo a las instrucciones del fabricante.

Art. 53. Los preceptos de esta Ley no afectarán a las medidas legales sobre protección contra las radiaciones de las personas sometidas a exámenes o tratamientos médicos o para la protección de la salud pública y de los trabajadores.

#### SECCIÓN SEPTIMA: PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS

Art. 54. *Medicamentos homeopáticos*.-Los productos homeopáticos preparados industrialmente y que se comercializan con indicación terapéutica se someterán a todos los efectos al régimen de medicamentos previstos en esta Ley.

### CAPITULO QUINTO

#### Farmacopea y control de calidad

Art. 55. *Real Farmacopea Española y Formulario Nacional*.-1. La Real Farmacopea Española es el código que deberá respetarse para asegurar la uniformidad de la naturaleza, calidad, composición y riqueza de las sustancias medicinales y excipientes.

2. La Farmacopea incluirá monografías convenientemente ordenadas y codificadas con los caracteres de las sustancias medicinales, excipientes, los métodos de ensayo y de análisis a utilizar para asegurar su calidad, los procedimientos de preparación, esterilización, conservación y acondicionamiento. Las monografías constituyen exigencias mínimas de obligado cumplimiento.

3. Toda materia prima presentada bajo una denominación científica o común de la Farmacopea en vigor debe responder a las especificaciones de la misma.

4. La Real Farmacopea Española estará constituida por las monografías peculiares españolas y las contenidas en la Farmacopea Europea del Consejo de Europa. La Farmacopea Internacional de la OMS tendrá carácter supletorio. Para las sustancias fabricadas en países pertenecientes a las Comunidades Europeas regirá, en defecto de la Farmacopea Europea, la monografía de la Farmacopea del país fabricante y, en su defecto, la de un tercer País.

El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá poner en vigor monografías concretas de Farmacopeas extranjeras.

5. El Formulario Nacional contendrá las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficiales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y control de aquéllos.

6. La Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional serán actualizados periódicamente.

7. La Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional, así como sus adiciones y correcciones, serán aprobados, previo informe de la Comisión Nacional de la Real Farmacopea Española, por el Ministerio de Sanidad y Consumo que anunciará en el «Boletín Oficial del Estado» su publicación y establecerá la fecha de su entrada en vigor. El referido Ministerio realizará su edición oficial.

8. Las oficinas de farmacia, servicios farmacéuticos, entidades de distribución y laboratorios de fabricación de especialidades farmacéuticas deben poseer un ejemplar actualizado de la Real Farmacopea Española y del Formulario Nacional.

Art. 56. *Control de calidad por la autoridad sanitaria*.-1. Por el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Comunidades Autónomas con competencia de ejecución en materia de legislación de productos farmacéuticos podrán establecerse programas de control de calidad de los medicamentos para comprobar la observancia de las condiciones de la autorización y de las demás que sean de aplicación.

En el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrán acordarse criterios de coordinación de dichos programas con referencia a la extensión, intensidad y frecuencia de los controles a realizar.

2. Sin perjuicio de su propia responsabilidad todas las autoridades y profesionales sanitarios y los fabricantes y distribuidores están obligados a colaborar diligentemente en estos programas y comunicar a las Autoridades Sanitarias las anomalías de las que tuvieran conocimiento.

3. El Instituto de Salud Carlos III de acuerdo con sus normas reguladoras podrá proporcionar patrones y preparaciones de referencia para el control de las sustancias medicinales. Dichos patrones deberán haber sido calibrados con los patrones internacionales, cuando éstos existan.

4. Cuando exista un patrón internacional o una preparación internacional de referencia, la actividad de las sustancias medicinales se expresará en unidades internacionales.

### CAPITULO SEXTO

#### Farmacovigilancia

Art. 57. *Obligación de declarar*.-1. Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a las autoridades sanitarias o a los centros especializados que aquéllas designen, los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos.

2. Los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos también están obligados a declarar a la Administración del Estado y a las Comunidades Autónomas que ostenten competencias de ejecución en materia de productos farmacéuticos los efectos inesperados o tóxicos de los que tengan conocimientos y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que fabrican, o comercializan.

Art. 58. *Sistema español de farmacovigilancia*.-1. El sistema español de farmacovigilancia, que coordinará el Ministerio de Sanidad y Consumo, integrará las actividades que las Administraciones Sanitarias realicen para recoger y elaborar la información sobre reacciones adversas a los medicamentos.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo evaluará la información recibida directamente o a través de otros programas y la integrará en los programas internacionales de farmacovigilancia.

3. En el Sistema Español de Farmacovigilancia estarán obligados a colaborar médicos, veterinarios, farmacéuticos, enfermeros y demás profesionales sanitarios.

4. Las Autoridades Sanitarias podrán suspender aquellos programas de farmacovigilancia en los que se aprecien defectos graves de recolección de datos y tratamiento de la información obtenida. Dicha suspensión requerirá el previo informe favorable de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

5. Los datos obtenidos de los programas de farmacovigilancia no tendrán carácter global y definitivo, en tanto no sean evaluados, conjuntamente con los que disponga, por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia.

6. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia se constituirá con representantes de las Administraciones Sanitarias y expertos calificados designados por aquéllas.

### TITULO TERCERO

#### De los ensayos clínicos

#### CAPITULO UNICO

Art. 59. *Definición*.-A los efectos de esta Ley se entiende por ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su administración o aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines:

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

Art. 60. *Respeto a postulados éticos*.-Todos los ensayos estarán sometidos a la autorización administrativa prevista en el artículo 65, debiendo respetarse además las siguientes exigencias:

1. No podrá iniciarse ningún ensayo clínico en tanto no se disponga de suficientes datos científicos y en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

2. Los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

3. Sólo se podrá iniciar un ensayo clínico si existe duda razonable acerca de la eficacia y seguridad de las modificaciones terapéuticas que incluye.

4. Deberá disponerse del consentimiento libremente expresado, preferiblemente por escrito, o en su defecto, ante testigos, de la persona en la que haya de realizarse el ensayo después de haber sido instruida por el profesional sanitario encargado de la investigación sobre la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo y haber comprendido la información.

5. En el caso de ensayos clínicos sin interés terapéutico particular para el sujeto de la experimentación, el consentimiento constará siempre por escrito.

6. La instrucción y la exposición del alcance y riesgos del ensayo, así como el consentimiento a que se refieren los dos apartados anteriores se efectuarán ante y será otorgado por el representante legal en el caso de personas que no puedan emitirlo libremente.

Será necesario, además, la conformidad del representado si sus condiciones le permiten comprender la naturaleza, importancia, alcance y riesgos del ensayo.

7. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación en el supuesto de que desista.

Art. 61. *Revocación del consentimiento.*—El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrá revocar, en todo momento, su consentimiento sin expresión de causa.

Art. 62. *Aseguramiento del ensayo.*—1. La iniciación de un ensayo clínico «con productos en fase de investigación clínica» o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo puedan resultar para la persona en que hubiere de realizarse.

2. Cuando por cualquier circunstancia, el seguro no cubra enteramente los daños responderán solidariamente de los mismos, aunque no medie culpa, el promotor del ensayo, el investigador principal del ensayo y el titular del hospital o centro en que se hubiere realizado, incumbiéndoles la carga de la prueba. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético les eximirán de responsabilidad.

3. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a su terminación, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el daño y nexo entre el ensayo y el daño producido.

Art. 63. *Promotor, monitor e investigador principal.*—1. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma la solicitud de autorización dirigida al Comité Ético o al Ministerio de Sanidad y Consumo y se responsabiliza de él.

2. Es monitor de un ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona.

3. Es investigador principal quien dirige la realización práctica del ensayo y firma en unión del promotor la solicitud, correspondiéndole con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.

Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio.

En todo caso, los ensayos clínicos en humanos deberán realizarse bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.

Art. 64. *Comités Éticos de Investigación Clínica.*—1. Ningún ensayo clínico podrá ser realizado sin informe previo de un Comité Ético de Investigación Clínica, independiente de los promotores e investigadores, y debidamente acreditado por la Autoridad Sanitaria competente que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. El Comité ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del ensayo.

3. Los Comités Éticos estarán formados, como mínimo, por un equipo interdisciplinario integrado por médicos, farmacéuticos de hospital, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será jurista.

Art. 65. *Intervención administrativa.*—1. Los ensayos clínicos con «productos en fase de investigación clínica», o con medicamentos ya autorizados para nuevas indicaciones terapéuticas, cuando vayan a ser realizados en España, estarán sometidos a un régimen de autorización previa por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta autorización se producirá, en su caso, en unidad de acto con la calificación prevista en el artículo 38.

Cuando se hubiere autorizado un ensayo clínico la autorización de otros ensayos, en las indicaciones previstas en la autorización como

«producto en fase de investigación clínica» podrá someterse a una tramitación con requisitos simplificados. A tal efecto, podrá establecerse que dichos ensayos se entiendan autorizados si el Ministerio de Sanidad y Consumo no los deniega en un plazo de 60 días.

2. Los ensayos clínicos con medicamentos registrados en España como especialidades farmacéuticas para nuevas dosificaciones o en general, para condiciones distintas de las que fueron autorizados requerirán informe del Comité Ético de Investigación Clínica del lugar, quien trasladará la documentación al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dichos ensayos se entenderán autorizados si en el plazo de 60 días el referido Ministerio no deniega la autorización.

3. Para la concesión de la autorización del ensayo clínico se evaluará:

— La calificación técnica y profesional del personal sanitario que intervenga en el ensayo.

— Las condiciones del centro en el que se propone la realización del ensayo.

El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá limitar la realización de ensayos clínicos especialmente complejos a hospitales o centros de investigación determinados. Los ensayos clínicos sin interés terapéutico para el sujeto sólo podrán ser realizados en centros de investigación que autorice, para cada ensayo, el Ministerio de Sanidad y Consumo previo informe, en su caso, de la Administración Sanitaria titular del centro.

— El protocolo de investigación propuesto.

4. La autorización de los ensayos clínicos decidirá sobre los extremos previstos en el apartado anterior y fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización.

5. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá interrumpir en cualquier momento la realización de un ensayo clínico o exigir la introducción de modificaciones en su protocolo, en los casos siguientes:

- a) si se viola la Ley,
- b) si se alteran las condiciones de su autorización,
- c) no se cumplen los principios éticos recogidos en el artículo 60,
- d) para proteger a los sujetos del ensayo o,
- e) en defensa de la Salud pública.

6. Las Administraciones Sanitarias tendrán facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial. Asimismo podrán realizar la interrupción cautelar del ensayo por cualquiera de las causas señaladas en el punto anterior, comunicándolo de inmediato al Ministerio de Sanidad y Consumo.

7. Las Administraciones Sanitarias velarán por el cumplimiento de las normas de «Buena Práctica Clínica».

8. El investigador principal de un ensayo deberá notificar inmediatamente al Comité Ético, al monitor, al promotor y también al Ministerio de Sanidad y Consumo, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas correspondientes, cualquier reacción adversa importante observada.

9. Los resultados favorables o desfavorables de cada ensayo clínico, tanto si éste llega a su fin como si se abandona la investigación, deberán ser comunicados al Ministerio de Sanidad y Consumo, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas correspondientes.

Art. 66. *Procedimiento del ensayo.*—1. El método de los ensayos clínicos deberá ser tal que la evaluación de los resultados que se obtengan con la aplicación de la sustancia o medicamento objeto del ensayo quede controlada por comparación con el mejor patrón de referencia, en orden a asegurar su objetividad, salvo las excepciones impuestas por la naturaleza de su propia investigación.

2. La realización del ensayo deberá ajustarse en todo caso al contenido del protocolo, de acuerdo con el cual se hubiera otorgado la autorización.

Art. 67. *Financiación del ensayo.*—Los Comités Éticos podrán requerir información completa sobre las fuentes y cuantía de la financiación del ensayo y la distribución de los gastos (reembolso de gastos a los pacientes, pagos por análisis especiales o asistencia técnica, compra de aparatos, pagos debidos a los hospitales o a los Centros en que se desarrolla la investigación por el empleo de sus recursos, incentivos y otros).

Art. 68. *Requisitos comunes de los ensayos clínicos en el Sistema Nacional de Salud.*—1. Los Centros, Servicios, Establecimientos y Profesionales sanitarios participarán en la realización de Ensayos Clínicos de acuerdo con los requisitos comunes y condiciones de financiación que se regulen por las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud.

2. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá acordar principios generales de coordinación respecto de lo dispuesto en el punto anterior.

Art. 69. *Publicaciones.*—1. La publicación de los ensayos clínicos autorizados se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético que los informó.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o para su realización y la fuente de financiación.

## TÍTULO CUARTO

## De los fabricantes y distribuidores de medicamentos

## CAPÍTULO PRIMERO

## De los laboratorios farmacéuticos

Art. 70. *Autorización y requisitos.*-1. A los efectos de la presente Ley, las personas físicas o jurídicas que se dediquen a la fabricación de especialidades farmacéuticas o a cualquiera de los procesos que ésta pueda comprender, incluso los de envasado, acondicionamiento y presentación para la venta, deberán estar autorizadas previamente por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta autorización y su extinción se publicarán en el «Boletín Oficial del Estado».

2. Para obtener la autorización de laboratorio farmacéutico, el solicitante deberá cumplir los siguientes requisitos:

a) Detallar las formas farmacéuticas que pretenda fabricar, así como el lugar, establecimiento o laboratorio de fabricación y control.

b) Disponer de locales, equipo técnico y de control adecuados y suficientes para una correcta fabricación, control y conservación que responda a las exigencias legales.

c) Disponer de un Director Técnico responsable, un responsable de fabricación y un responsable de control de calidad. Estos dos últimos estarán, en todo caso, bajo la autoridad del Director Técnico.

Cuando se trate de laboratorios que fabriquen pequeñas cantidades de productos simples podrán incorporar la función de control al Director Técnico, pero la dirección de fabricación deberá corresponder a otra persona.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo concederá la correspondiente autorización sólo después de comprobar que se cumplen los requisitos legales exigidos.

4. La autorización se otorgará en un plazo que se determinará reglamentariamente. Dicho plazo quedará interrumpido si la Administración requiere al solicitante información complementaria hasta que la satisfaga.

Art. 71. *Obligaciones del titular de la autorización de laboratorio farmacéutico.*-1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, el titular de la autorización deberá cumplir con las siguientes obligaciones:

a) Disponer de personal suficiente y con la calificación técnica necesaria para garantizar la calidad de las especialidades fabricadas y la ejecución de los controles procedentes con arreglo a lo dispuesto en la Ley.

b) No suministrar las especialidades autorizadas más que de acuerdo con la legislación vigente.

c) Tener abastecido continuamente el mercado con los productos registrados, pudiendo suspenderse tal abastecimiento sólo tras disponer de la correspondiente autorización por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

d) Comunicar la suspensión o cese de sus actividades.

e) Permitir, en todo momento, el acceso a sus locales y archivos a las autoridades competentes para realizar inspecciones.

f) Facilitar el cumplimiento de sus funciones al Director Técnico y cuidar de que disponga de los medios necesarios para ello.

g) Responder de las obligaciones que les sean exigibles durante el tiempo de su actividad y cinco años más después de clausurarla o suspenderla.

h) Garantizar que el transporte de los medicamentos hasta destino, sea a almacenes mayoristas o servicios u oficinas de farmacia, se realiza cumpliendo las obligaciones impuestas en la autorización de los mismos.

2. El fabricante de una especialidad farmacéutica realizará los controles de calidad, pureza, estabilidad, potencia y demás que procedan sobre las materias primas, los productos intermedios de fabricación y el producto terminado de acuerdo con los métodos y técnicas generalmente aceptados.

3. Para el cumplimiento del apartado anterior cada establecimiento de fabricación de especialidades farmacéuticas contará con una unidad de control y garantía de calidad de los productos, procesos y procedimientos con la autoridad y responsabilidad de aceptar o rechazar materias primas, intermedios y productos finales. Los procesos y procedimientos de fabricación deberán estar validados.

Art. 72. *Normas de correcta fabricación.*-Los titulares de una autorización de laboratorio farmacéutico deberán cumplir las Normas de Correcta Fabricación promulgadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo, así como las Buenas Prácticas de Laboratorio. Estas Normas serán adaptadas periódicamente al estado de la ciencia y de la técnica.

Art. 73. *Modificación, suspensión y revocación de la autorización.*-1. Cualquier modificación de los requisitos a que se refieren las letras a) y b) del número dos del artículo 70 o del objeto de la autorización deberá ser previamente aprobada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. La sustitución del Director Técnico se comunicará al Registro de Especialidades Farmacéuticas y a la correspondiente Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo podrá suspender o revocar la autorización de laboratorio para una categoría determinada de productos o para todos ellos, cuando no se cumplan los requisitos del artículo 70.

4. También podrá el Ministerio de Sanidad y Consumo, sin perjuicio de las demás medidas que procedan, suspender la fabricación de especialidades farmacéuticas o suspender o revocar la propia autorización de fabricación cuando se incumplan las obligaciones establecidas en este Capítulo.

Art. 74. *Registro unificado de laboratorios farmacéuticos.*-1. La Administración Sanitaria del Estado mantendrá un Registro unificado de laboratorios farmacéuticos que centralizará todos los datos que estén obligados a suministrar para el cumplimiento de las previsiones de esta Ley.

2. Es obligatoria la inscripción en este Registro de la autorización inicial, así como de cualquier transmisión, modificación o extinción.

Art. 75. *Director Técnico.*-1. El técnico al que se refiere el artículo 70 deberá reunir las condiciones siguientes:

a) Tener título de licenciado en farmacia u otro título superior igualmente calificado de acuerdo con la normativa vigente.

b) Tener la experiencia profesional en fabricación y control de especialidades farmacéuticas que reglamentariamente se determine.

2. Este cargo será incompatible con otras actividades de tipo sanitario que supongan intereses directos con la distribución o dispensación de medicamentos o que vayan en detrimento del exacto cumplimiento de sus funciones.

3. El Director Técnico cuidará:

a) De que cada lote de especialidades farmacéuticas haya sido fabricado, controlado y conservado conforme a la Ley y según los términos de la autorización de la especialidad farmacéutica correspondiente.

b) De que cada lote de fabricación cumple las mencionadas condiciones formalizando su garantía mediante los documentos y registros adecuados, que deberá tener permanentemente actualizados y a disposición de los inspectores acreditados, por lo menos, hasta dos años después de la fecha de caducidad.

4. Cuando el Director Técnico incumpla sus obligaciones será sometido a expediente sancionador, pudiendo ser suspendido, en casos graves, en sus funciones desde su incoación, sin perjuicio de las demás responsabilidades exigibles.

La responsabilidad del Director Técnico no excluye, en ningún caso, la responsabilidad empresarial.

Art. 76. *Fabricación por terceros.*-1. Los fabricantes de especialidades farmacéuticas podrán encomendar a terceros la realización de actividades de fabricación o controles previstos en esta Ley para las especialidades farmacéuticas si se cumplen los requisitos siguientes:

a) Contar el tercero-contratista con la autorización sanitaria de fabricante de especialidades farmacéuticas a que se refiere el artículo 70.

b) Obtener del Ministerio de Sanidad y Consumo autorización específica para la fabricación por terceros.

2. Excepcionalmente y cuando así lo requiera la atención a sus pacientes, los Servicios de Farmacia Hospitalaria y Oficinas de Farmacia podrán encomendar, a una entidad legalmente autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo, la realización de alguna fase de la producción de una preparación concreta o de su control analítico.

## CAPÍTULO SEGUNDO

## De los almacenes mayoristas

Art. 77. Para facilitar la distribución de las especialidades farmacéuticas y sustancias medicinales destinadas a constituir un medicamento desde los laboratorios fabricantes y los importadores a las oficinas de farmacia y servicios de farmacia legalmente autorizados, podrá utilizarse la mediación de los almacenes mayoristas.

Art. 78. *Distribución mayorista.*-1. Los almacenes de distribución al por mayor de especialidades farmacéuticas y sustancias medicinales a oficinas y servicios de farmacia legalmente autorizados deberán contar con autorización de la Comunidad Autónoma donde estén domiciliados y realicen sus actividades.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo mantendrá y publicará un catálogo permanentemente actualizado de los almacenes mayoristas.

Art. 79. *Exigencias de funcionamiento.*-1. Sin perjuicio de las demás obligaciones que vengan impuestas por disposición legal o reglamentaria, los almacenes mayoristas estarán obligados:

a) A contar con instalaciones suficientemente dotadas de medios personales, materiales y técnicos para que su cometido se verifique con plena garantía para la salud pública.

b) A mantener unas existencias mínimas de medicamentos que garanticen la continuidad del abastecimiento.

c) A garantizar la observancia de las condiciones generales o particulares de conservación de los medicamentos y especialmente el mantenimiento de la cadena de frío en toda la red de distribución mediante procedimientos normalizados.

d) A cumplir servicios de guardia y prevención de catástrofes.

2. El Gobierno con carácter básico podrá establecer los requisitos y condiciones mínimos de estos establecimientos a fin de asegurar las previsiones contenidas en el punto 1.

Art. 80. *Director Técnico.*—1. Los almacenes mayoristas autorizados dispondrán de un Director Técnico farmacéutico cuyo cargo será incompatible con otras actividades de carácter sanitario que supongan intereses directos con la fabricación o dispensación de medicamentos o que vayan en detrimento del exacto cumplimiento de sus funciones.

Son funciones del Director Técnico las siguientes:

a) Garantizar el cumplimiento de las disposiciones de orden sanitario que se refieren a los almacenes mayoristas y sus operaciones.

b) Analizar las materias primas que fraccionen y garantizar su calidad y pureza.

c) Cuidar de que el almacenamiento y envasado de sustancias medicinales y el empaquetamiento de especialidades farmacéuticas se efectúa en las debidas condiciones y garantizar su legitimidad de origen.

d) Verificar las condiciones sanitarias del transporte, de entrada y salida de medicamentos y sustancias.

Supervisar el cumplimiento de la legislación especial sobre estupefacientes y psicótopos y exigir la adopción de las medidas adecuadas.

2. A partir de un determinado volumen de actividad profesional, el Gobierno establecerá reglamentariamente con carácter básico la necesidad de farmacéuticos adicionales, además del Director Técnico, por almacén mayorista de distribución farmacéutica.

## TÍTULO QUINTO

### De las garantías sanitarias del comercio exterior de medicamentos

Art. 81. *Importaciones.*—1. Sin perjuicio de otras exigencias legales o reglamentariamente establecidas, sólo podrán importarse especialidades farmacéuticas terminadas y totalmente dispuestas para su venta al público, cuando aquellas se encuentren autorizadas e inscritas en el Registro de Especialidades Farmacéuticas de acuerdo con las exigencias previstas en esta Ley.

2. La distribución de las especialidades farmacéuticas a que se refiere el punto anterior se ajustará a las exigencias previstas en el Título Cuarto de esta Ley. A tal efecto el importador podrá utilizar los canales farmacéuticos legalmente habilitados para ello o constituirse en distribuidor farmacéutico previa la correspondiente autorización otorgada de acuerdo con el Capítulo Segundo del Título Cuarto de esta Ley.

3. El Director Técnico de la entidad distribuidora garantizará la conformidad de los lotes importados y responde de que cada lote de fabricación importado ha sido objeto en España de un análisis cualitativo completo, de un análisis cuantitativo referido, por lo menos, a todas las sustancias medicinales y de los demás controles que resulten necesarios para garantizar su calidad según los términos de la autorización y registro de la especialidad farmacéutica.

A tal efecto se deberá facilitar la documentación y muestras que reglamentariamente se determinen para su control por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

4. Los controles mencionados en el apartado anterior se considerarán realizados cuando a juicio del Ministerio de Sanidad y Consumo se acredite documentalmente haberse efectuado, en el país de origen, con idénticas exigencias a las previstas en esta Ley, sin perjuicio de las obligaciones derivadas de la adhesión a la CEE y demás tratados internacionales suscritos por España.

5. La importación de «productos en fase de investigación clínica» requerirá autorización previa del Ministerio de Sanidad y Consumo.

6. El titular de una especialidad farmacéutica en España no podrá impedir su importación y comercialización por terceros siempre que la introduzcan en el mercado español con las garantías establecidas por esta Ley con las adaptaciones que reglamentariamente se determinen.

Art. 82. *Exportaciones.*—1. Podrán exportar especialidades farmacéuticas los laboratorios y almacenes mayoristas que cumplan los requisitos legalmente establecidos.

2. Las exportaciones de especialidades farmacéuticas autorizadas e inscritas en el Registro se notificarán por el exportador al Ministerio de Sanidad y Consumo en los casos y términos que reglamentariamente se determinen.

3. La exportación de cualquier otro medicamento que no sea especialidad farmacéutica deberá ser autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo y se entenderá otorgada si éste no se opone en el plazo de un mes.

4. La autorización a que se refiere el punto anterior será otorgada cuando el producto cumpla las exigencias sanitarias establecidas en el Título Segundo de esta Ley.

5. No se exigirán al producto a exportar los requisitos establecidos por esta Ley para su autorización de especialidad farmacéutica en España, en lo que se refiere a formato o presentación, textos, etiquetado y características de los envases, siempre que se respeten los principios que esta Ley establece sobre información de garantía a los profesionales y los usuarios.

Art. 83. 1. Los medicamentos que acompañen a los viajeros destinados a su propia medicación quedan excluidos de las exigencias establecidas en los artículos anteriores, sin perjuicio de las medidas de control cuando dichos medicamentos pudieran representar una desviación por su cuantía o destino.

2. Las Administraciones públicas adoptarán las medidas oportunas para impedir que los productos objeto de esta Ley, en régimen de tránsito hacia un tercer país, puedan ser desviados para su uso en España sin cumplimiento de las exigencias previstas en esta Ley.

## TÍTULO SEXTO

### Del uso racional de los medicamentos

#### CAPÍTULO PRIMERO

##### De la formación e información sobre medicamentos y de la receta

Art. 84. *Actuaciones de las Administraciones Públicas.*—1. Las Administraciones Públicas competentes en los órdenes sanitario y educativo dirigirán sus actuaciones a promover la formación universitaria y post-universitaria continuada y permanente sobre medicamentos de los profesionales sanitarios. En especial el fomento de la farmacología y la farmacia clínicas.

2. Las Administraciones Públicas sanitarias dirigirán sus actuaciones a suministrar información científica y objetiva sobre medicamentos a los profesionales sanitarios, que podrá referirse no sólo al contenido de la ficha técnica a que se refiere el artículo 19 sino también a los estudios farmacológicos, toxicológicos y clínicos en los que se basó la autorización de comercialización.

3. Las Administraciones Públicas dirigirán sus actuaciones a impulsar la constitución de centros de información de medicamentos propios o en hospitales, en sociedades científicas, en colegios profesionales y demás entidades públicas o privadas.

4. Las Administraciones Sanitarias, con el asesoramiento de la Comisión Nacional para el Uso Racional de los Medicamentos adoptarán las medidas necesarias para que en las estructuras de atención especializada y primaria, se lleve a cabo la selección y valoración científica de los medicamentos y de su empleo a través de Comisiones de Farmacia y Terapéutica o de cualquier otro medio equivalente.

5. Las Administraciones Públicas sanitarias realizarán programas de educación sanitaria sobre medicamentos dirigidos al público en general.

6. Las Administraciones Públicas Sanitarias promoverán la publicación de Guías Farmacológicas para uso de los profesionales sanitarios.

Art. 85. *Receta.*—1. La receta, como documento que avala la dispensación bajo prescripción facultativa y válido para todo el territorio nacional, se editará en la lengua oficial del Estado sin perjuicio de las lenguas oficiales de cada Comunidad Autónoma.

2. Las recetas y órdenes hospitalarias de dispensación deberán contener los datos básicos de identificación de prescriptor, paciente y medicamentos.

3. En las recetas y órdenes, el facultativo incluirá las pertinentes advertencias para el farmacéutico y las instrucciones para la mejor observancia del tratamiento.

4. El Gobierno podrá regular con carácter básico lo dispuesto en los números anteriores y establecer la exigencia de otros requisitos que por afectar a la salud pública o al sistema sanitario hayan de ser de general aplicación en las recetas u órdenes hospitalarias.

5. Los trámites a que sean sometidas las recetas y órdenes médicas y especialmente en su tratamiento informático, respetarán lo dispuesto en el artículo 10 de la Ley General de Sanidad.

#### CAPÍTULO SEGUNDO

##### De la información y promoción de medicamentos a profesionales sanitarios

Art. 86. *Información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios.*—1. La información y promoción dirigida a los profesionales sanitarios, bajo control administrativo por las Administraciones Sanitarias en los términos previstos en el artículo 102.1 de la Ley General de Sanidad, deberá estar de acuerdo con los datos contenidos en el Registro de Especialidades Farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo y deberá ser rigurosa, bien fundada y objetiva y no inducir a error, de acuerdo con la legislación vigente, y ajustarse a la ficha técnica.

2. Los medios de información y promoción utilizados como soporte, ya sean escritos, audiovisuales o de otra naturaleza, tendrán carácter básicamente científico y estarán dirigidos y se distribuirán con exclusividad a profesionales sanitarios.

3. Cuando se trate de información o promoción distribuida por medios informáticos, las Administraciones Sanitarias podrán acceder a ellos a los efectos de inspección.

4. Los premios, becas, contribuciones y subvenciones a reuniones, congresos, viajes de estudio y actos similares donados por cualesquiera personas relacionadas con la fabricación, elaboración, distribución y dispensación de medicamentos se aplicarán exclusivamente a actividades de índole científica cuando sus destinatarios sean facultativos en ejercicio clínico o las entidades en que se asocian.

En las publicaciones de trabajos y ponencias de reuniones, congresos y actos similares se harán constar los fondos obtenidos para su realización y fuente de financiación.

La misma obligación alcanzará al medio de comunicación por cuya vía se hagan públicos y que obtenga fondos por o para su publicación.

### CAPITULO TERCERO

#### Del uso racional de medicamentos en la atención primaria a la salud

Art. 87. *Funciones para garantizar el uso racional del medicamento en la atención primaria.*—Se consideran funciones que garantizan el uso racional de los medicamentos en la atención primaria a la salud las siguientes:

- Elaboración de protocolos y pautas farmacoterapéuticas.
- Transmisión de información sobre medicamentos a los profesionales sanitarios.
- Información sobre la medicación a los pacientes, seguimiento de los tratamientos y farmacovigilancia.
- Colaboración con los hospitales, y servicios de atención especializada.
- Impulso y participación en la educación de la población sobre medicamentos, su empleo racional y la prevención de su abuso.
- La custodia y correcta conservación de los medicamentos a su cargo.
- La dispensación de medicamentos a los pacientes por un farmacéutico o bajo su supervisión, con plena responsabilidad profesional y de acuerdo con la prescripción, o según las orientaciones de la ciencia y el arte farmacéutico en el caso de los autorizados sin receta, informándoles, aconsejándoles e instruyéndoles sobre su correcta utilización.
- Elaboración y dispensación de fórmulas magistrales y preparados oficinales, garantizando su calidad con arreglo a lo dispuesto en la presente Ley.

Art. 88. *Oficinas de farmacia.*—1. Las Administraciones Sanitarias con competencias en ordenación farmacéutica realizarán la ordenación de las oficinas de farmacia, debiendo tener en cuenta los siguientes criterios:

- Planificación general de las oficinas de farmacia en orden a garantizar la adecuada asistencia farmacéutica.
- La presencia y actuación profesional del farmacéutico es condición y requisito inexcusable para la dispensación al público de medicamentos.
- Las exigencias mínimas materiales, técnicas y de medios suficientes que establezca el Gobierno con carácter básico para asegurar la prestación de una correcta asistencia sanitaria, sin perjuicio de las competencias que tengan atribuidas las Comunidades Autónomas en esta materia.
- Las oficinas de farmacia vienen obligadas a dispensar los medicamentos que se les demanden tanto por los particulares como por el Sistema Nacional de Salud en las condiciones reglamentarias establecidas.

2. A partir de un determinado volumen de actividad profesional se establecerá reglamentariamente la necesidad de farmacéuticos adicionales, además del titular o sustituto en su caso, por oficina de farmacia, respetando en todo caso las competencias que tengan atribuidas las Comunidades Autónomas en esta materia.

3. Por razones de emergencia y lejanía de la oficina de farmacia u otras circunstancias especiales que concurren en ciertos establecimientos podrá autorizarse, excepcionalmente, la creación de botiquines en las condiciones que reglamentariamente se determinen con carácter básico, sin perjuicio de las competencias que tengan atribuidas las Comunidades Autónomas en esta materia.

4. Las Administraciones Públicas velarán por la formación continuada de los farmacéuticos y la adecuada titulación y formación de los Auxiliares y Ayudantes Técnicos de Farmacia.

Art. 89. *Prescripción DOE.*—En los casos en que el prescriptor indique en la receta simplemente una denominación oficial española, el farmacéutico dispensará, si la hubiere, una especialidad farmacéutica de

las autorizadas bajo tal denominación. Y si no la hubiere, una denominación convencional a su criterio profesional.

Art. 90. *Sustitución por el farmacéutico.*—1. Cuando por causa legítima en la oficina de farmacia no se disponga de la especialidad farmacéutica de marca o denominación convencional prescrita, el farmacéutico podrá, con conocimiento y conformidad del interesado, sustituirla por otra con denominación genérica u otra especialidad farmacéutica de marca que tenga igual composición, forma farmacéutica, vía de administración y dosificación.

Asimismo, si el médico prescriptor identifica la especialidad en receta por una denominación genérica, podrá sustituirse por o autorizada bajo la misma denominación.

2. En estos casos, el farmacéutico anotará al dorso de la receta especialidad que dispense, la fecha, su firma y su rubrica.

3. Quedarán exceptuadas de esta posibilidad de sustitución aquellas especialidades que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo.

### CAPITULO CUARTO

#### Del uso racional de los medicamentos en la atención hospitalaria y especializada

Art. 91. *Estructuras de soporte para el uso racional de los medicamentos en los hospitales.*—1. Sin perjuicio de la responsabilidad que todos los profesionales sanitarios tienen en el uso racional de los medicamentos, los hospitales deberán disponer de servicios o unidad de farmacia hospitalaria con arreglo a los mínimos establecidos por esta Ley. Los hospitales del más alto nivel y aquellos otros que se determinen deberán disponer de servicios o unidades de Farmacología Clínica.

2. Para lograr el uso racional de los medicamentos las unidades de servicios de farmacia hospitalaria realizarán las siguientes funciones:

- Garantizar y asumir la responsabilidad técnica de la adquisición, calidad, correcta conservación, cobertura de las necesidades, custodia, preparación de fórmulas magistrales o preparados oficinales y dispensación de los medicamentos precisos para las actividades intrahospitalarias y de aquellos otros, para tratamientos extrahospitalarios, que requieran una particular vigilancia, supervisión y control.
- Establecer un sistema eficaz y seguro de distribución de medicamentos, tomar las medidas para garantizar su correcta administración, custodiar y dispensar los productos en fase de investigación clínica velar por el cumplimiento de la legislación sobre estupefacientes, psicótropos o de cualquier otro medicamento que requiera un control especial.
- Formar parte de las comisiones hospitalarias en que puedan ser útiles sus conocimientos para la selección y evaluación científica de los medicamentos y de su empleo.
- Establecer un servicio de información de medicamentos para todo el personal del hospital, un sistema de farmacovigilancia intrahospitalario, estudios sistemáticos de utilización de medicamentos y actividades de farmacocinética clínica.
- Llevar a cabo actividades educativas sobre cuestiones de competencia dirigidas al personal sanitario del hospital y a los pacientes.
- Efectuar trabajos de investigación propios o en colaboración con otras unidades o servicios y participar en los ensayos clínicos de medicamentos.
- Colaborar con las estructuras de Atención Primaria y Especializada de la zona en el desarrollo de las funciones señaladas en el artículo 87.
- Realizar cuantas funciones puedan redundar en un mejor uso control de los medicamentos.

3. Las funciones definidas de la c) a la h) del punto anterior serán desarrolladas en colaboración con farmacología clínica y demás unidades o servicios clínicos del hospital.

Art. 92. *Farmacia hospitalaria.*—1. Los hospitales con 100 o más camas contarán con Servicio de Farmacia Hospitalaria bajo la titularidad y responsabilidad de un farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria.

2. Dependiente del volumen, actividades y tipo de hospital, establecerá reglamentariamente la necesidad de farmacéuticos adicionales en la farmacia del hospital.

3. Las administraciones sanitarias con competencias en ordenación farmacéutica realizarán tal función en la farmacia hospitalaria manteniendo los siguientes criterios:

- Fijación de requerimientos para su buen funcionamiento, acorde con las funciones establecidas.
- Que las actuaciones se presten con la presencia y actuación profesional del o de los farmacéuticos necesarios para una correcta asistencia.
- Los farmacéuticos de las farmacias hospitalarias deberán haber cursado los estudios de la especialidad correspondiente.

4. Los hospitales con menos de 100 camas que no deseen establecer servicios farmacéuticos podrán solicitar de las Comunidades Autónomas



mas autorización para mantener un depósito de medicamentos bajo la supervisión y control de un farmacéutico. Las condiciones, requisitos y normas de funcionamiento de tales depósitos serán determinadas por la Autoridad Sanitaria competente.

## CAPITULO QUINTO

### Del uso racional de los medicamentos en el sistema nacional de salud

Art. 93. *Principio de igualdad territorial y procedimiento común.*-1. Se reconoce el derecho de todos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el territorio nacional dentro del Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendientes a racionalizar la utilización de medicamentos que puedan adoptar las Comunidades Autónomas en ejercicio de sus competencias.

2. Los medicamentos se dispensarán por las oficinas de farmacia y los servicios farmacéuticos de los hospitales, centros de salud y estructuras de atención primaria, de acuerdo con el artículo 103 de la Ley General de Sanidad.

3. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá acordar las condiciones generales de planificación, coordinación, contratación, adquisición y suministro de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

Art. 94. *Procedimiento para la financiación pública.*-1. En el momento de autorizar y registrar una especialidad farmacéutica se decidirá, además, si se incluye, modalidad en su caso, o se excluye de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, con cargo a fondos de ésta o a fondos estatales afectos a la Sanidad.

Se tendrán en cuenta criterios generales, objetivos y publicados y concretamente los siguientes:

- a) Gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías.
- b) Necesidades de ciertos colectivos.
- c) Utilidad terapéutica y social del medicamento.
- d) Limitación del gasto público destinado a prestación farmacéutica.
- e) Existencia de medicamentos ya disponibles y otras alternativas mejores o iguales para las mismas afecciones a menor precio o inferior costo de tratamiento.

2. Podrán no financiarse con fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a la Sanidad aquellos medicamentos cuyas indicaciones sean sintomatológicas o para síndromes menores, así como las exclusiones totales o parciales, determinados por el Gobierno de grupos, subgrupos, categorías o clases de medicamentos o productos sanitarios, cuya financiación pública no se justifique o no se estime necesaria. Se considerarán, en todo caso, excluidos por este concepto los productos de utilización cosmética, dietéticos, aguas minerales, elixires, dentífricos, especialidades farmacéuticas publicitarias y otros productos similares.

3. La decisión de excluir total o parcialmente o someter a condiciones especiales de financiación los medicamentos o productos sanitarios ya incluidos en la prestación de la Seguridad Social se hará con los criterios establecidos en los puntos anteriores y teniendo en cuenta el precio de los similares existentes en el mercado y las orientaciones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud y previo informe de la Comisión Nacional de Uso Racional de los Medicamentos.

4. De forma equivalente se procederá en el caso de los productos sanitarios.

5. El Gobierno revisará periódicamente y actualizará la relación de los medicamentos y productos sanitarios incluidos en la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias y la evolución de los criterios de uso racional, los conocimientos científicos y los criterios incluidos en los números anteriores.

Art. 95. *Obligaciones de los pacientes.*-1. De acuerdo con la Ley General de Sanidad, mediante Real Decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el Gobierno regulará periódicamente, cuando se financie con cargo a los fondos previstos en el apartado 1 del artículo anterior, los supuestos en que la administración de medicamentos y productos sanitarios será gratuita, así como la participación en el pago a satisfacer por los enfermos por los medicamentos y productos sanitarios que les proporcione el Sistema Nacional de Salud.

2. La participación en el pago podrá modularse por el Gobierno con criterios que tengan en cuenta:

- a) La capacidad de pago.
- b) La utilidad terapéutica y social de los medicamentos.
- c) Las necesidades de ciertos colectivos.
- d) La gravedad, duración y secuelas de las distintas patologías.
- e) Los límites de las previsiones presupuestarias afectas a la prestación farmacéutica.

3. Los usuarios estarán obligados a justificar su derecho a la prestación cuando así les sea requerido por el personal facultativo del Sistema Nacional de Salud o en las farmacias dispensadoras.

Art. 96. *Valoración de la prescripción.*-En el ámbito del Sistema Nacional de Salud corresponde a las Administraciones Públicas Sanitarias la evaluación de las prescripciones por áreas, zonas, terapias, grupos poblacionales y otras circunstancias. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá los mecanismos de coordinación que permitan optimizar la investigación de sus causas y adoptar las medidas cautelares y de control correspondientes con exigencia de responsabilidades administrativas y penales que hubiere lugar.

Art. 97. *Colaboración farmacias-Sistema Nacional de Salud.*-1. Las oficinas de farmacia, como establecimientos sanitarios que son, colaborarán a los fines de esta Ley para garantizar el uso racional de los medicamentos en la atención primaria a la salud.

2. Con independencia de las obligaciones establecidas en esta Ley y las que reglamentariamente se determinen, las oficinas de farmacia podrán ser objeto de concertación en el Sistema Nacional de Salud, de acuerdo con el Sistema General de Contratación Administrativa y conforme a los criterios generales a que se refiere el artículo 93.3.

Art. 98. *Información agregada.*-La información agregada resultante del procesamiento de las recetas del Sistema Nacional de Salud es de dominio público salvando siempre la confidencialidad de la asistencia sanitaria y de los datos comerciales de empresas individualizadas, así como el secreto estadístico. Su gestión corresponde a los Servicios de Salud de las Comunidades Autónomas en su ámbito territorial y al Estado en la información agregada del conjunto del Sistema Nacional de Salud.

## TITULO SEPTIMO

### De las Comisiones consultivas

Art. 99. *Participación.*-1. Todas las personas calificadas que presten sus servicios en el Sistema Nacional de Salud o en el Sistema Público de Investigación Científica y Desarrollo Tecnológico Español, tienen el derecho a participar y el deber de colaborar con la Administración Sanitaria en la evaluación y control de medicamentos.

2. La Administración Sanitaria del Estado estará asistida por comisiones consultivas multidisciplinares integradas por expertos designados por sus relevantes méritos profesionales, científicos y sanitarios, así como, en su caso, representantes de los consumidores y usuarios, cuya constitución, composición y procedimiento de actuación se determinará reglamentariamente.

## TITULO OCTAVO

### De la intervención de los precios de los medicamentos

Art. 100. *Fijación del precio inicial.*-1. El Gobierno, por Real Decreto, a propuesta de los Ministerios de Economía y Hacienda, Industria y Energía y de Sanidad y Consumo y previo acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, establecerá el régimen general de fijación de los precios industriales de las especialidades farmacéuticas, que responderán a criterios objetivos y comprobables.

Asimismo, el Gobierno, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo, y acuerdo de la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos establecerá, con carácter nacional, el régimen de los precios de los servicios correspondientes a la distribución y dispensación de las especialidades farmacéuticas, con carácter general o por grupos o sectores, teniendo en cuenta los costos de los correspondientes servicios, prestaciones y gestiones.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo, en aplicación de lo previsto en el párrafo primero del apartado anterior, establecerá el precio industrial máximo con carácter nacional, para cada especialidad farmacéutica al autorizarla e inscribirla en el Registro.

3. El Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá el Precio de Venta al Público de las especialidades farmacéuticas mediante la agregación del Precio Industrial y de los conceptos correspondientes a la comercialización. El Precio de Venta al Público será consignado en los ejemplares de las mismas.

4. Los precios industriales de las especialidades farmacéuticas serán libres en aquellos productos concretos, clases de productos o grupos terapéuticos que determine el Gobierno por existir competencia o concurrir otros intereses sociales y sanitarios que así lo aconsejen, sin perjuicio de la intervención administrativa que se considere necesaria.

Art. 101. *Características de la fijación del precio.*-1. La decisión que fije el precio podrá establecer un plazo determinado para su validez no inferior a un año.

2. El precio fijado será revisable de oficio o a instancia de parte cuando lo exijan cambios en las circunstancias económicas, técnicas o sociosanitarias.

Art. 102. *Información económica.*-1. Para que la intervención de precios pueda alcanzar sus objetivos las empresas fabricantes deberán facilitar al Ministerio de Sanidad y Consumo la información suficiente en los aspectos técnicos, económicos y financieros.

El referido Ministerio podrá efectuar comprobaciones sobre la información facilitada.

2. En el caso de que la empresa esté integrada en un grupo que realice otras actividades, además de las relacionadas con medicamentos, o las desarrolle fuera de España, la Administración del Estado podrá requerir la información que permita conocer la imputación para determinar los gastos afectados a la actividad farmacéutica en España.

3. La información que en virtud de este artículo obtenga la Administración del Estado será reservada.

Art. 103. *Organos competentes.*—La Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos, a propuesta de los Ministerios de Economía y Hacienda, Industria y Energía y de Sanidad y Consumo, aprobará anualmente el Plan General para la intervención de precios del ejercicio. El Ministerio de Sanidad y Consumo elevará anualmente a la Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos una memoria de sus actuaciones en este campo.

La citada Comisión Delegada del Gobierno para Asuntos Económicos podrá acordar anualmente aquellos productos o grupos de productos de alto interés terapéutico que pueden ser objeto de revisión individualizada del precio por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Art. 104. *Revisión de los precios.*—Las revisiones coyunturales de los precios de las especialidades farmacéuticas se efectuarán siguiendo el procedimiento que sea establecido por el Gobierno.

## TITULO NOVENO

### Régimen sancionador

#### CAPITULO PRIMERO

##### Inspección y medidas cautelares

Art. 105. *Inspección.*—1. Corresponde a las Administraciones Sanitarias en el ámbito de sus competencias la realización de las inspecciones necesarias para asegurar el cumplimiento de lo previsto en esta Ley.

2. Corresponde a la Administración del Estado la realización de la función inspectora en los siguientes casos:

a) Cuando se trate de las actuaciones necesarias para las oportunas autorizaciones o registros que, de acuerdo con esta Ley, corresponden a la Administración del Estado.

b) En todo caso, cuando se trate de inspecciones a realizar en el territorio de las Comunidades Autónomas que no ostenten competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos.

c) Cuando se trate de medicamentos, productos o artículos destinados al comercio exterior o cuya utilización o consumo pudiera afectar a la seguridad pública.

3. El personal al servicio de las Administraciones Públicas que desarrolle las funciones de inspección, cuando ejerza tales funciones, acreditando su identidad estará autorizado para:

a) Entrar libremente y sin previa notificación, en cualquier momento, en todo el centro o establecimiento sujeto a esta Ley.

b) Proceder a las pruebas, investigaciones o exámenes necesarios para comprobar el cumplimiento de esta Ley y de las normas que se dicten para su desarrollo.

c) Tomar o sacar muestras, en orden a la comprobación del cumplimiento de lo previsto en esta Ley y en las disposiciones para su desarrollo.

d) Realizar cuantas actuaciones sean precisas en orden al cumplimiento de las funciones de inspección que desarrollen.

Art. 106. *Medidas cautelares.*—1. En el caso de que exista o se sospeche razonablemente la existencia de un riesgo inminente y grave para la salud, las autoridades sanitarias podrán adoptar las siguientes medidas cautelares en el ámbito de esta Ley:

a) La puesta en cuarentena, la retirada del mercado y la prohibición de utilización de especialidades farmacéuticas, los medicamentos prefabricados, fórmulas magistrales y preparados oficiales, así como la suspensión de actividades, publicidad y la clausura provisional de establecimientos, centros o servicios.

La puesta en cuarentena supondrá el bloqueo inmediato en el establecimiento farmacéutico en que se encuentren o al que se destinen, en caso de transporte no concluido, por el tiempo que se determine o hasta nueva orden, a cargo de su responsable.

b) La suspensión de la elaboración, prescripción, dispensación y suministro de productos en fase de investigación clínica o para investigación en animales.

2. La duración de las medidas a que se refiere el apartado anterior, que se fijarán para cada caso, sin perjuicio de las prorrogas sucesivas acordadas por resoluciones motivadas, no excederá de lo que exija la situación de riesgo inminente y grave que la justifique.

3. La Administración del Estado deberá ser informada de modo inmediato por la autoridad sanitaria que adoptó la medida cautelar.

4. De las medidas cautelares se dará conocimiento por los medios idóneos y con la rapidez adecuada a cada caso, a los servicios sanitarios y entidades responsables o público en general, según proceda.

## CAPITULO SEGUNDO

### Infracciones y sanciones

Art. 107. *Disposiciones generales.*—1. Las infracciones en materia de medicamentos serán objeto de las sanciones administrativas correspondientes, previa instrucción del oportuno expediente, sin perjuicio de las responsabilidades civiles, penales o de otro orden que pueda concurrir.

2. La instrucción de causa penal ante los Tribunales de Justicia suspenderá la tramitación del expediente administrativo sancionador que hubiera sido incoado por los mismos hechos y, en su caso, la eficacia de los actos administrativos de imposición de sanción. Las medidas administrativas que hubieran sido adoptadas para salvaguardar la salud y seguridad de las personas se mantendrán en tanto la autoridad judicial se pronuncie sobre las mismas.

3. En ningún caso se impondrá una doble sanción por los mismos hechos y en función de los mismos intereses públicos protegidos, si bien deberán exigirse las demás responsabilidades que se deduzcan de otros hechos o infracciones concurrentes.

Art. 108. *Infracciones.*—1. Las infracciones se calificarán como leves, graves y muy graves atendiendo a los criterios de riesgos para la salud, cuantía del eventual beneficio obtenido, grado de intencionalidad, gravedad de la alteración sanitaria y social producida, generalización de la infracción y reincidencia.

2. Constituirán faltas administrativas y serán sancionadas en los términos previstos en el artículo siguiente, las infracciones que continuación se tipifican:

#### a) Infracciones leves:

1.<sup>a</sup> La modificación por parte del titular de la autorización de cualquiera de las condiciones en base a las cuales se otorgó la misma.

2.<sup>a</sup> No aportar las entidades o personas responsables los datos que estén obligados a suministrar por razones sanitarias, técnicas, económicas, administrativas y financieras.

3.<sup>a</sup> La falta de un ejemplar de la Real Farmacopea Española y de Formulario Nacional en los establecimientos obligados a ello.

4.<sup>a</sup> No contar las entidades de distribución y dispensación con la existencia de medicamentos adecuados para la normal prestación de sus actividades o servicios, así como no disponer de las existencias mínimas establecidas.

5.<sup>a</sup> No disponer de existencias mínimas de medicamentos para supuestos de emergencia o catástrofe, en los casos que resulte obligado.

6.<sup>a</sup> Dificultar la labor inspectora mediante cualquier acción omisión que perturbe o retrase la misma.

7.<sup>a</sup> Dispensar medicamentos transcurrido el plazo de validez de la receta.

8.<sup>a</sup> No cumplimentar correctamente los datos y advertencias que deben contener las recetas normalizadas.

9.<sup>a</sup> Realizar la sustitución de una especialidad farmacéutica, en los casos que ésta sea posible, incumpliendo los requisitos establecidos.

10.<sup>a</sup> No proporcionar a los facultativos sanitarios en ejercicio la ficha técnica de especialidades farmacéuticas antes de su comercialización.

11.<sup>a</sup> Modificar los textos de la ficha técnica, prospecto y etiquetado sin contar con la necesaria autorización.

12.<sup>a</sup> Realizar publicidad de fórmulas magistrales o de preparado oficiales.

13.<sup>a</sup> Incumplimiento del deber de colaborar con la Administración Sanitaria en la evaluación y control de medicamentos.

14.<sup>a</sup> No ajustar los precios de las especialidades farmacéuticas a lo determinado por la Administración.

15.<sup>a</sup> El incumplimiento de los requisitos, obligaciones o prohibiciones establecidas en esta Ley y disposiciones que la desarrollan que, en razón de los criterios contemplados en este artículo, merezcan la calificación de leves o no proceda su calificación como faltas graves o muy graves.

16.<sup>a</sup> El ofrecimiento directo o indirecto de cualquier tipo de incentivo, primas u obsequios efectuados, por quien tenga interés directo o indirecto en la producción, fabricación y comercialización de medicamentos a los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, o a sus parientes y personas de su convivencia.

#### b) Infracciones graves:

1.<sup>a</sup> La elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos por personas físicas o jurídicas que no cuenten con la preceptiva autorización.

2.<sup>a</sup> No realizar en la elaboración, fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos los controles de calidad exigidos en

la legislación sanitaria o efectuar los procesos de fabricación o control mediante procedimientos no validados.

3.<sup>a</sup> El funcionamiento de una entidad dedicada a la elaboración, fabricación y distribución de medicamentos sin que exista nombrado y en actividad un Director Técnico, así como el resto del personal exigido en cada caso.

4.<sup>a</sup> El funcionamiento de los Servicios Farmacéuticos y Oficinas de Farmacia sin la presencia y actuación profesional del farmacéutico responsable.

5.<sup>a</sup> Incumplir el Director Técnico y demás personal las obligaciones que competen a sus cargos.

6.<sup>a</sup> Impedir la actuación de los inspectores, debidamente acreditados, en los centros en los que se elaboren, fabriquen, distribuyan y dispensen medicamentos.

7.<sup>a</sup> La preparación de fórmulas magistrales y preparados oficinales incumpliendo los requisitos legales establecidos.

8.<sup>a</sup> Distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados, en malas condiciones o, cuando se haya señalado, pasado el plazo de validez.

9.<sup>a</sup> Utilizar en personas o en animales de abasto algún producto en fase de investigación sin haber recaído previamente la declaración que lo califique como tal.

10.<sup>a</sup> Realizar ensayos clínicos sin la previa autorización administrativa.

11.<sup>a</sup> El incumplimiento por parte de fabricantes, importadores y titulares de las autorizaciones de medicamentos de la obligación de comunicar a las autoridades sanitarias los efectos adversos de los medicamentos.

12.<sup>a</sup> El incumplimiento por el personal sanitario del deber de Farmacovigilancia.

13.<sup>a</sup> La preparación individualizada de vacunas y alérgenos en establecimientos distintos de los autorizados.

14.<sup>a</sup> Dispensar medicamentos en establecimientos distintos a los autorizados.

15.<sup>a</sup> La negativa a dispensar medicamentos sin causa justificada y la dispensación sin receta de medicamentos sometidos a esta modalidad de prescripción.

16.<sup>a</sup> La sustitución en la dispensación de especialidades farmacéuticas contraviniendo lo dispuesto en el artículo 90 de esta Ley.

17.<sup>a</sup> Cualquier acto u omisión encaminado a coartar la libertad del usuario en la elección de la oficina de farmacia.

18.<sup>a</sup> Incumplimiento por parte del personal sanitario del deber de garantizar la confidencialidad y la intimidad de los pacientes en la tramitación de las recetas y órdenes médicas.

19.<sup>a</sup> Realizar promoción, información o publicidad de medicamentos no autorizados o sin ajustarse a las condiciones establecidas en la autorización de comercialización, a lo dispuesto en esta Ley y a la legislación general sobre publicidad.

20.<sup>a</sup> La actuación de los profesionales sanitarios implicados en el ciclo de prescripción, dispensación y administración, siempre que estén en ejercicio, con las funciones de delegados de visita médica, representantes, comisionistas o agentes informadores de los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

21.<sup>a</sup> La reincidencia en la comisión de infracciones leves, así como la comisión de alguna de las infracciones calificadas como leves cuando concurren de forma grave las circunstancias previstas en el apartado 1 de este artículo.

#### c) Infracciones muy graves:

1.<sup>a</sup> La elaboración, fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, prescripción y dispensación de productos o preparados que se presentasen como medicamentos sin estar legalmente reconocidos.

2.<sup>a</sup> La puesta en el mercado de medicamentos sin haber obtenido la preceptiva autorización sanitaria.

3.<sup>a</sup> La importación y exportación de sangre, fluidos, glándulas y tejidos humanos y de sus componentes y derivados sin la previa autorización.

4.<sup>a</sup> Incumplimiento de las medidas cautelares y definitivas sobre medicamentos que las autoridades sanitarias competentes acuerden por causa grave de salud pública.

5.<sup>a</sup> La reincidencia en la comisión de faltas graves en los últimos cinco años.

6.<sup>a</sup> Realizar ensayos clínicos sin ajustarse al contenido de los protocolos en base a los cuales se hayan otorgado las autorizaciones, o bien, sin contar con el consentimiento de la persona sujeto del mismo, o, en su caso, de su representante, o el incumplimiento sustancial del deber de información sobre el ensayo clínico en el que participa como sujeto.

7.<sup>a</sup> La preparación de remedios secretos.

8.<sup>a</sup> El ofrecimiento de prima, obsequios, premios, concursos o similares como métodos vinculados a la promoción o venta al público de los productos regulados en esta Ley.

9.<sup>a</sup> La reincidencia en la comisión de infracciones graves, así como la comisión de algunas de las infracciones calificadas como graves cuando ocurran de forma grave las circunstancias previstas en el apartado 1 de este artículo.

Art. 109. Sanciones.-1. Las infracciones en materia de medicamentos serán sancionadas de conformidad con lo establecido en el artículo 108, aplicando una graduación de mínimo, medio y máximo a cada nivel de infracción, en función de la negligencia e intencionalidad del sujeto infractor, fraude o connivencia, incumplimiento de las advertencias previas, cifra de negocios de la empresa, número de personas afectadas, perjuicio causado, beneficios obtenidos a causa de la infracción y permanencia y transitoriedad de los riesgos:

#### a) Infracciones leves:

Grado mínimo: Hasta 100.000 pesetas.

Grado medio: Desde 100.001 a 300.000 pesetas.

Grado máximo: Desde 300.001 a 500.000 pesetas.

#### b) Infracciones graves:

Grado mínimo: Desde 500.001 a 1.150.000 pesetas.

Grado medio: Desde 1.150.001 a 1.800.000 pesetas.

Grado máximo: Desde 1.800.001 a 2.500.000, pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción.

#### c) Infracciones muy graves:

Grado mínimo: Desde 2.500.001 a 35.000.000 de pesetas.

Grado medio: Desde 35.000.001 a 67.500.000 pesetas.

Grado máximo: Desde 67.500.001 a 100.000.000, pudiendo rebasar dicha cantidad hasta alcanzar el quintuplo del valor de los productos o servicios objeto de la infracción.

2. Sin perjuicio de la multa que proceda imponer conforme a lo dispuesto en el apartado anterior, las infracciones en materia de medicamentos serán sancionadas con el comiso, en favor del Tesoro Público, del beneficio ilícito obtenido como consecuencia de la perpetración de la infracción. La resolución de la Administración determinará a estos efectos la cuantía del beneficio ilícito obtenido.

3. Corresponde el ejercicio de la potestad sancionadora a la Administración del Estado o a las Comunidades Autónomas que ostentan la función inspectora, de acuerdo con lo regulado en el artículo 105 de esta Ley.

4. Además, en los supuestos de infracciones muy graves podrá acordarse, por el Consejo de Ministros o por los órganos competentes de las Comunidades Autónomas a las que corresponda la ejecución de la legislación sobre productos farmacéuticos, el cierre temporal del establecimiento, instalación o servicio por un plazo máximo de cinco años. En tal caso, será de aplicación lo previsto en el artículo 39 de la Ley 8/1988, de 7 de abril, sobre Infracciones y Sanciones de Orden Social.

5. Las cuantías señaladas anteriormente podrán ser revisadas y actualizadas periódicamente por el Gobierno, mediante Real Decreto, teniendo en cuenta la variación del Índice de Precios al Consumo.

Art. 110. Otras medidas.-1. No tendrán carácter de sanción la clausura y cierre de establecimientos, instalaciones o servicios que no cuenten con las previas autorizaciones o registros sanitarios preceptivos, o la suspensión de su funcionamiento hasta tanto se subsanen los defectos o se cumplan los requisitos exigidos por razones de sanidad, higiene o seguridad.

2. La autoridad a que corresponda resolver el expediente podrá acordar, como sanción accesoria el comiso de productos y medicamentos deteriorados, caducados, no autorizados o que puedan entrañar riesgo para la salud.

3. Los gastos de transporte, distribución o destrucción de los productos y medicamentos señalados en el párrafo anterior serán por cuenta del infractor.

Art. 111. Prescripción y caducidad.-1. Las infracciones a que se refiere la presente Ley calificadas como leves prescribirán al año, las calificadas como graves, a los dos años, y las calificadas como muy graves, a los cinco años. El término de la prescripción comenzará a correr desde el día en que se hubiera cometido la infracción y se interrumpirá desde el momento en que el procedimiento se dirija contra el presunto infractor.

2. Caducará la acción para perseguir las infracciones cuando conocida por la Administración la existencia de una infracción y finalizadas las diligencias dirigidas al esclarecimiento de los hechos, hubiera transcurrido un año sin que la autoridad competente hubiera ordenado incoar el oportuno procedimiento.

Art. 112. Antes de resolver las retiradas del mercado y las prohibiciones de utilización definitivas, derivadas de un expediente sancionador, deberá el Ministerio de Sanidad y Consumo oír el dictamen de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia o del Instituto de Salud Carlos III, según proceda, y dar audiencia a los interesados.



## TÍTULO DECIMO

## Tasa

Art. 113. *Creación, normativa y ámbito territorial.*—1. Se crea la Tasa por prestación de servicios y realización de actividades de la Administración del Estado en materia de Medicamentos.

2. El tributo regulado en este título se regirá por lo establecido en la presente Ley, en su defecto, por la Ley de Tasas y Precios Públicos y demás disposiciones legales aplicables, así como por las normas reglamentarias que se dicten en su desarrollo.

3. Dicha Tasa será de aplicación en todo el territorio nacional de acuerdo con lo previsto en el artículo 118 de esta Ley, y sin perjuicio de las facultades que correspondan a las Comunidades Autónomas.

Art. 114. *Hecho imponible.*—1. Constituye el hecho imponible de la Tasa la prestación o realización, por los órganos competentes de la Administración del Estado, de los servicios o actividades a que se refiere el artículo 117 relativos a especialidades farmacéuticas y demás medicamentos, productos sanitarios, cosméticos y productos de higiene personal, laboratorios fabricantes y distribuidores mayoristas.

2. A los efectos de esta Tasa tiene la consideración de Producto Cosmético sometido a declaración especial aquel que, previa la autorización correspondiente del Ministerio de Sanidad y Consumo incluye en su composición colorantes, agentes conservadores o filtros ultravioletas, no incluidos entre las sustancias admitidas como componentes de los productos cosméticos.

Art. 115. *Exenciones.*—1. Estarán exentas las prestaciones de servicios o realización de actividades, relativas a la fabricación de «medicamentos sin interés comercial» a que se refiere el artículo 34 de esta Ley.

Art. 116. *Sujeto pasivo.*—1. Serán sujetos pasivos de la Tasa las personas físicas o jurídicas que soliciten la prestación de los servicios o la realización de las actividades que constituyen el hecho imponible.

Art. 117. *Cuantía.*—1. La cuantía de la tasa será:

## GRUPO I. ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Importe<br>Pesetas |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1.1 Autorización de apertura y transmisión de laboratorio farmacéutico                                                                                                                                                                                                                                                                   | 68.130             |
| 1.2 Revalidación y modificación de la licencia de laboratorio farmacéutico                                                                                                                                                                                                                                                               | 17.035             |
| 1.3 Traslado de domicilio de laboratorio farmacéutico                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 68.130             |
| 1.4 Otorgamiento de autorización de comercialización e inscripción en el registro de especialidades farmacéuticas:                                                                                                                                                                                                                       |                    |
| — Nueva especialidad basada en sustancia medicinal o asociaciones que sean nuevas para la empresa                                                                                                                                                                                                                                        | 255.510            |
| — Transmisión de una especialidad farmacéutica de registro anterior                                                                                                                                                                                                                                                                      | 45.420             |
| — Modificación de una especialidad de registro anterior, siempre que afecte a las sustancias activas, a la indicación terapéutica, a la información básica de la ficha técnica, a la dosificación o a la forma farmacéutica de la especialidad                                                                                           | 170.340            |
| — Modificación de una especialidad de registro anterior, cuando se refiera al resto de la información de la ficha técnica, a modificaciones de excipiente o de composición de la especialidad que no afecten a las sustancias medicinales y a la ampliación de los tipos de envase autorizados sin alterar su composición y dosificación | 28.380             |
| — Autorizaciones especiales para medicamentos ampliamente conocidos y cuya solicitud se refiere a los supuestos contenidos en esta Ley                                                                                                                                                                                                   | 56.780             |
| 1.5 Autorización de ensayos clínicos o en animales y autorización de «producto en fase de investigación»                                                                                                                                                                                                                                 | 28.390             |
| 1.6 Revalidación de especialidades farmacéuticas                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 54.970             |
| 1.7 Expedición de certificaciones y convalidaciones anuales                                                                                                                                                                                                                                                                              | 5.680              |

## GRUPO II. PLANTAS MEDICINALES

|                                                             |        |
|-------------------------------------------------------------|--------|
| 2.1 Autorización de apertura y transmisión de laboratorios. | 34.070 |
| 2.2 Registro y transmisión de plantas medicinales:          |        |
| — Nuevo registro que sea de novedad para la Empresa.        | 12.775 |
| — Transmisión de plantas medicinales de registro anterior   | 2.270  |
| — Modificación de plantas medicinales de registro anterior  | 8.515  |

Importe  
Pesetas

|                                                           |      |
|-----------------------------------------------------------|------|
| 2.3 Traslado de instalaciones y domicilio de laboratorios | 1.70 |
| 2.4 Expedición de certificaciones                         | 1.70 |

## GRUPO III. PRODUCTOS SANITARIOS, COSMÉTICOS Y PRODUCTOS DE HIGIENE PERSONAL

|                                                                                          |       |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.1 Declaración especial de cosméticos                                                   | 34.07 |
| 3.2 Registro y autorización individualizada para productos de higiene personal           | 34.07 |
| 3.3 Registro, inscripción y homologación de Productos Sanitarios                         | 34.07 |
| 3.4 Registro sanitario de implantes clínicos                                             | 56.78 |
| 3.5 Revalidación y convalidación de Productos de higiene personal y Productos Sanitarios | 11.35 |
| 3.6 Expedición de certificaciones                                                        | 1.70  |

## GRUPO IV. INSPECCIONES PRACTICADAS A INSTANCIA DE PARTE

|                                                                                                                                                                               |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4.1 Actuaciones inspectoras individualizadas a petición de parte, salvo en los supuestos de denuncia o a petición de una asociación de usuarios o consumidores representativa | 28.39 |
| 4.2 Expedición de certificaciones                                                                                                                                             | 1.70  |

2. La cuantía de la Tasa por los servicios y actividades de la Administración del Estado en materia de Medicamentos, de acuerdo con lo previsto en la Ley de Tasas y Precios Públicos, podrá modificarse por Real Decreto.

3. Cuando la evaluación y control de un medicamento o producto sanitario requiera actuaciones en el extranjero o costes excepcionales la correspondientes Tasas se liquidarán sobre el coste real del servicio en que consiste el hecho imponible.

Art. 118. *Devengo.*—La Tasa se devengará en el momento en que se inicie la prestación del servicio o la realización de la actividad administrativa. Cuando la Tasa grave la expedición de documentos, se devengará al tiempo de presentarse la solicitud que inicie el expediente.

Art. 119. *Pago.*—1. El pago de la Tasa deberá efectuarse mediante el empleo de efectos timbrados o, cuando reglamentariamente se autorice, en efectivo, ingresándose su importe en el Tesoro.

2. No se tramitará solicitud alguna que no vaya acompañada de justificante de pago de la Tasa que corresponda.

## DISPOSICIONES ADICIONALES

Primera.—1. Con objeto de desarrollar e impulsar las actividades necesarias en materia de suministros de medicamentos y productos sanitarios y coordinar la adecuada disponibilidad de sangre y demás fluidos, glándulas y tejidos humanos y sus componentes y sus derivados necesarios para la asistencia sanitaria, el Ministerio de Sanidad y Consumo, además de las misiones que esta Ley le encomienda, desarrollará las siguientes funciones:

a) Garantizar el depósito de sustancias estupefacientes de acuerdo con lo dispuesto en los Tratados Internacionales.

b) Autorizar la importación de medicación extranjera y urgente no autorizada en España.

c) Mantener un depósito estatal estratégico de medicamentos y productos sanitarios para emergencias y catástrofes.

d) Realizar la adquisición y distribución de medicamentos y productos sanitarios para programas de cooperación internacional.

e) Coordinar el suministro de vacunas, medicamentos y otros productos para campañas sanitarias cuya adquisición y distribución conjunta se decida por las distintas Administraciones Sanitarias.

f) Promover la fabricación y comercialización de «medicamentos sin interés comercial».

2. También ejercerá la coordinación de los intercambios y el transporte de sangre y demás fluidos, glándulas y tejidos humanos y sus componentes y derivados.

Segunda.—La aplicación de los criterios y normas establecidos en esta Ley a los Servicios Sanitarios de las Fuerzas Armadas será determinada reglamentariamente a propuesta conjunta de los Ministerios interesados.

Tercera.—1. El régimen previsto en el Capítulo Quinto del Título Sexto para el uso racional de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, con excepción del artículo 93.2, se aplicará también a los productos sanitarios con las peculiaridades que reglamentariamente determinen.

2. El Gobierno establecerá los criterios y sistemas de coordinación de la investigación clínica de los productos sanitarios, tecnológicos relevantes para la salud o cualesquiera otros artículos sanitarios.

Asimismo, podrá determinar los productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene corporal, diagnósticos «in vitro» o tecnologías cuya investigación clínica y uso, en su caso, hayan de ser autorizados, homologados o certificados por el Estado, en razón a su especial riesgo o trascendencia para la salud.

Cuarta.-La preparación y comercialización de los productos homeopáticos sin indicación terapéutica, se regulará por su reglamentación específica.

Quinta.-Los centros penitenciarios podrán solicitar de la Administración competente en cada caso autorización para mantener un depósito de medicamentos para la asistencia a los internos, bajo la supervisión y control de un farmacéutico de los servicios farmacéuticos autorizados de los hospitales penitenciarios.

Sexta.-Se modifica el artículo 47.5 de la Ley General de Sanidad, que quedará redactado en los siguientes términos:

«Se crea un Comité Consultivo vinculado con el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud al que se refieren los apartados anteriores, integrado por el mismo número de representantes de las organizaciones empresariales y sindicales más representativas y por los de aquellas asociaciones de consumidores y usuarios que a tal objeto proponga el Consejo de Consumidores y Usuarios y, paritariamente con todos los anteriores, por representantes de las Administraciones Públicas presentes en el Consejo Interterritorial, designados por éste.»

Séptima.-El Gobierno por Real Decreto, previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, establecerá la forma, requisitos y condiciones de aplicación de los criterios contenidos en el artículo 94 y determinará las exclusiones totales o parciales de los grupos, subgrupos, categorías o clases de medicamentos excluidos de la financiación con cargo a fondos de la Seguridad Social o fondos estatales afectos a la Sanidad.

A la entrada en vigor de este Real Decreto quedarán derogados, en lo que se opongan a lo previsto en el artículo 94, los artículos 103, 106 y 107 de la Ley General de la Seguridad Social.

#### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Primera.-Reglamentariamente se determinarán las características y criterios del Plan de Adecuación de las especialidades farmacéuticas autorizadas e inscritas en el registro a la entrada en vigor de esta Ley, las cuales deberán ser revisadas progresivamente, en los aspectos que correspondan de acuerdo con lo establecido en esta Ley.

Segunda.-En tanto se apruebe y publique el Formulario Nacional, la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficiales regulados en los artículos 35 y 36 se ajustará a los principios generales establecidos en esta Ley y a las normas técnicas y científicas actualmente aceptadas.

Tercera.-En el plazo de un año, desde la entrada en vigor de esta Ley, las oficinas de farmacia, los servicios farmacéuticos, entidades de distribución y laboratorios de especialidades farmacéuticas dispondrán de un ejemplar de la Farmacopea Europea.

Cuarta.-En el plazo de seis meses los titulares de autorizaciones de fabricación regularizarán éstas conforme a lo dispuesto en el artículo 70 de esta Ley.

Quinta.-1. En el plazo de dos años se adecuarán las actividades de manipulación, almacenamiento, comercialización, prescripción y dispensación de plantas medicinales y sus preparados a las previsiones establecidas en el Título Segundo, Capítulo Cuarto, Sección Cuarta, de esta Ley.

2. Los preparados de plantas medicinales actualmente inscritos en el registro especial de plantas medicinales serán revisados progresivamente para adecuarlos a las exigencias del Título Segundo, Capítulo Cuarto, Sección Cuarta, de esta Ley.

Sexta.-Los farmacéuticos en ejercicio profesional con oficina de farmacia o en un servicio de farmacia hospitalaria y demás estructuras asistenciales, que a la entrada en vigor de esta Ley tengan intereses económicos directos en laboratorios farmacéuticos autorizados, podrán mantener esos intereses hasta la extinción de la autorización o transferencia del laboratorio.

Séptima.-En tanto no sea publicada la Real Farmacopea Española regirá como oficial la Farmacopea Europea.

#### DISPOSICION DEROGATORIA

Quedan derogadas cuantas disposiciones se opongan a lo establecido en esta Ley y, en particular:

- Las Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de farmacia aprobadas por Real Decreto de 18 de abril de 1860.
- La Base 16 «Servicios Farmacéuticos» de la Ley de Bases para la organización de la Sanidad Nacional de 28 de noviembre de 1944.
- Ley de 17 de julio de 1947 sobre incompatibilidades en Empresas productoras o distribuidoras de Especialidades Farmacéuticas.

#### DISPOSICION FINAL

Se autoriza al Gobierno para que apruebe los reglamentos y normas para la aplicación y desarrollo de la presente Ley.

Por tanto,  
Mando a todos los españoles, particulares y autoridades, que guarden y hagan guardar esta Ley.

Madrid, 20 de diciembre de 1990.

JUAN CARLOS R.

El Presidente del Gobierno,  
FELIPE GONZALEZ MARQUEZ

**30939** LEY 26/1990, de 20 de diciembre, por la que se establecen en la Seguridad Social prestaciones no contributivas.

JUAN CARLOS I

REY DE ESPAÑA

A todos los que la presente vieren y entendieren.  
Saber: Que las Cortes Generales han aprobado y Yo vengo en sancionar la siguiente Ley:

#### EXPOSICION DE MOTIVOS

##### I

La presente Ley tiene como objetivo principal el establecimiento y regulación de un nivel no contributivo de prestaciones económicas del Sistema de la Seguridad Social, como desarrollo del principio rector contenido en el artículo 41 de nuestra Constitución, que encomienda a los poderes públicos el mantenimiento de un «régimen público de Seguridad Social para todos los ciudadanos», y, por tanto, dictada al amparo de lo previsto en el artículo 149.1.17.<sup>a</sup> de la Constitución.

Con ello, vienen a completarse las reformas básicas del Sistema de la Seguridad Social iniciadas con la Ley 26/1985, de 31 de julio, de medidas urgentes para la racionalización de la estructura y de la acción protectora de la Seguridad Social, cuyo preámbulo ya preveía que, el siguiente paso, habría de ser «una regulación unitaria de las distintas acciones de los poderes públicos para integrarlas en un nivel no contributivo de pensiones en favor de aquellos ciudadanos que, encontrándose en situación de necesidad protegible, carezcan de recursos económicos propios suficientes para su subsistencia».

La trascendencia de la reforma, que la Ley introduce, se centra en la extensión del derecho a las pensiones de jubilación e invalidez y a las prestaciones económicas por hijos a cargo, del Sistema de la Seguridad Social, a todos los ciudadanos, aun cuando no hayan cotizado nunca o el tiempo suficiente para alcanzar prestaciones del nivel contributivo, por la realización de actividades profesionales. Se trata, en definitiva, de la universalización de tales prestaciones.

##### II

La ampliación de la protección social trata de dar respuesta a una aspiración social de solidaridad que, en concreto, se ha puesto de manifiesto en las encuestas realizadas en el marco de los estudios preparatorios de la Ley, según las cuales, una de las demandas prioritarias de la sociedad es la garantía de pensiones públicas para todos los ancianos o inválidos sin recursos que, por las causas que fueren, no accedan a las prestaciones hoy vigentes.

Esta manifestación de solidaridad sintoniza, además, con las más recientes orientaciones que se dan en el ámbito internacional. Las diferentes Organizaciones inter o supranacionales vienen recomendando que la Seguridad Social extienda su ámbito, con el doble propósito de garantizar a los trabajadores el mantenimiento de ingresos proporcionales a los obtenidos durante su vida activa y, al propio tiempo, asegurar a los ciudadanos, particularmente a quienes se encuentran en estado de necesidad, unas prestaciones mínimas.

Esas situaciones de necesidad, no suficientemente cubiertas por los mecanismos asistenciales hasta ahora existentes, vienen a ser satisfechas de forma más segura jurídicamente y con mayor grado de suficiencia protectora con las nuevas modalidades no contributivas de las pensiones de invalidez y jubilación, que la Ley establece. Estas prestaciones se configuran como derechos subjetivos perfectos en favor de los beneficiarios, quienes, en cuanto pensionistas de la Seguridad Social, recibirán no sólo una renta económica, sino también la asistencia médico-farmacéutica y los servicios sociales, obteniendo de esta forma una cobertura integral ante su estado de necesidad.

## **TEXTO 2**

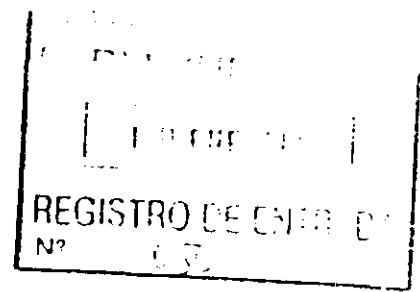
Circular No. 39/91, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de fecha 26 de noviembre de 1991, sobre directrices para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el sistema español de farmacovigilancia. (OFI/5/92, Farmaindustria).

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

1985

DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS

## Circular Nº



**DEPENDENCIA:** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**CONTENIDO:** Directrices para la participación de los laboratorios farmacéuticos en el Sistema español de farmacovigilancia.

**AMBITO DE APLICACION:** Industria Farmacéutica. Consejo General de Colegios de Médicos. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Comunidades Autónomas.

### DIRECTRICES PARA LA PARTICIPACION DE LOS LABORATORIOS FARMACEUTICOS EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

La participación de los Laboratorios Farmacéuticos y de los profesionales sanitarios en la detección y comunicación de reacciones adversas a medicamentos y productos sanitarios, es una contribución importante para mejorar la seguridad de su utilización.

Como consecuencia de la trascendencia que las reacciones adversas tienen en la salud pública, la legislación sanitaria española recoge en sus normas mecanismos jurídicos para generar y valorar información sobre las mismas y establece, al respecto, obligaciones claras de los agentes implicados en el uso del medicamento. Concretamente, la Ley del Medicamento, en el capítulo sobre farmacovigilancia, obliga a los profesionales sanitarios a comunicar las reacciones adversas que pudieran haber sido causadas por medicamentos (artículo 57), y obliga asimismo a los fabricantes y titulares de autorizaciones sanitarias de medicamentos a declarar a la Administración Sanitaria las reacciones adversas que pudieran haber sido causadas por los medicamentos que fabrican o comercializan (artículo 57.2). Concordantemente con ello, la tendencia normativa en la CEE, prevé la obligación de los titulares de autorizaciones de garantizar la comunicación de las reacciones adversas, así como de suministrar información acerca de los estudios de evaluación del balance beneficio-riesgo.

Para una articulación eficaz de la información sobre reacciones adversas se ha creado el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), que integra las actividades de las distintas Administraciones Sanitarias en este campo. Esta entidad adquiere reconocimiento legal en la Ley del Medicamento (artículo 58), y sirve de vía para la participación de los profesionales sanitarios (artículo 58.3).

Queda patente la utilidad de aprovechar la información sobre reacciones adversas generada desde los Laboratorios Farmacéuticos tanto de los productos ya comercializados como de aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica. Este aprovechamiento de la información, la necesidad de dar un cauce a la obligación legal de declarar las reacciones adversas y la adecuación de las conductas en este campo a las tendencias actuales en el ámbito europeo, aconsejan la elaboración de unas directrices que orienten la participación de los Laboratorios Farmacéuticos en los programas de farmacovigilancia.

### OBJETIVOS

1. Favorecer la detección y comunicación por parte de los Laboratorios Farmacéuticos de aquellas reacciones adversas relacionadas con los medicamentos y productos sanitarios que comercializan, así como facilitar el intercambio de información sobre las mismas.
2. Integrar dicha información en el Sistema Español de Farmacovigilancia.
3. Facilitar la detección de reacciones adversas de los productos en fase de investigación clínica, mediante la recogida y comunicación de los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos.

### RECOMENDACIONES GENERALES

1. Se aconseja a los Laboratorios Farmacéuticos la elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo en Farmacovigilancia, siguiendo las recomendaciones recogidas en los epígrafes siguientes.
2. Para un mayor desarrollo de la farmacovigilancia en los Laboratorios Farmacéuticos y un cumplimiento preciso de los cometidos de la misma, se recomienda la creación de la figura del Responsable en Seguridad del Medicamento.

3. Siendo el objetivo final de estas directrices aumentar el conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos y productos sanitarios, se insta a los Laboratorios Farmacéuticos a desarrollar estudios de farmacovigilancia específicos, de acuerdo con las directrices de la circular 18/90 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Dichos estudios podrán desarrollarse en colaboración con grupos científicos que trabajen en este área.

#### NORMAS PARA LA COMUNICACION DE REACCIONES ADVERSAS A PRODUCTOS COMERCIALIZADOS.

1. Quién debe comunicar: La Dirección Técnica del Laboratorio Farmacéutico o la persona en quien delegue.

2. Qué se debe comunicar:

2a. Medicamentos de reciente comercialización en España: Todas las sospechas de reacciones adversas.

2b. Medicamentos de comercialización no reciente: Aquellas sospechas de reacciones adversas que sean graves o inesperadas.

3. Forma y plazo de comunicación:

Cuando el Laboratorio Farmacéutico tenga conocimiento de una sospecha de reacción adversa relacionada con uno de sus medicamentos, recabará directamente del médico que la haya detectado, la información alusiva a la misma.

En el caso de que se trate de una sospecha de reacción adversa grave o inesperada, remitirá en el plazo máximo de 15 días, la información compilada en el formulario de notificación de sospecha de reacción adversa reseñado en el Anexo I.

En el caso de sospecha de reacciones adversas que no sean graves o inesperadas, la información individualizada de las mismas se compilará en forma tabulada y se remitirá semestralmente.

4. A quién se debe comunicar:

La información recogida según lo indicado previamente se remitirá al Centro Coordinador del SEFV, ubicado en el Centro Nacional de Farmacobiología del Instituto de Salud Carlos III.

5. Otros intercambios de información:

Cuando lo consideren oportuno o se les solicite, los Laboratorios Farmacéuticos enviarán al Centro Coordinador del SEFV información tabulada de las reacciones adversas producidas fuera de España con aquellos medicamentos y productos sanitarios que comercialicen en España.

El Centro Coordinador del SEFV enviará periódicamente, o cuando le sea solicitado, a cada Laboratorio información sobre las notificaciones de las sospechas de reacciones adversas recogidas por el SEFV relativas a las especialidades que comercializan. En todo caso se respetarán las normas de confidencialidad propias del sistema.

**NORMAS PARA LA COMUNICACION DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A PRODUCTOS EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA**

1. Quién debe comunicar:

El investigador principal comunicará los acontecimientos adversos al promotor, quien a su vez, informará a las autoridades sanitarias en la forma considerada a continuación.

Esta comunicación no exime al investigador de la responsabilidad de informar al Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente.

2. Qué se debe comunicar:

Todo acontecimiento adverso que se detecte durante el desarrollo de un ensayo clínico.

3. Forma y plazos de comunicación:

3a. Aquellos acontecimientos adversos que sean mortales conlleven un riesgo vital se comunicaran en el plazo de 7 horas, rellenando el formulario de notificación cuyo modelo se muestra en el Anexo II, que se podrá remitir por vía telefónica (fax). Esta comunicación se realizará en dicho plazo aunque no se disponga de toda la información prevista en el formulario, que se procurará completar en el plazo de 15 días.

3b. Los acontecimientos adversos que, aunque no entrañen riesgo vital, sean graves o inesperados se comunicaran en el formulario de notificación recogido en el Anexo II, en el plazo de 15 días.

3c. La información sobre acontecimientos adversos que no sean graves o inesperados se remitirá en forma tabulada al final del ensayo clínico o coincidiendo con los análisis intermedios cuando éstos estuvieran previstos.

#### 4. A quién se debe comunicar:

La información sobre acontecimientos adversos, recogida según las normas previas, se remitirá a la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, quién oportunamente dará traslado de la misma al Área de Farmacología del Centro Nacional de Farmacobiología.

Para un más fácil cumplimiento de estas recomendaciones, y especialmente de los plazos de comunicación, dicha Subdirección General exigirá a los promotores de ensayos clínicos la inclusión, en los protocolos, de instrucciones específicas al investigador.

#### 5. Otros intercambios de información:

Cuando lo consideren oportuno o les sea solicitado, los Laboratorios Farmacéuticos enviarán a la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos información sobre acontecimientos adversos en ensayos clínicos y reacciones adversas postcomercialización observados en otros países cuando el producto se encuentre en fase de investigación clínica en España.



## GLOSARIO

### Acontecimiento adverso

Es cualquier experiencia no deseada que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

Grave: Es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

Con riesgo vital: Es aquel que de no haber mediado una intervención terapéutica hubiera significado el fallecimiento del sujeto.

Inesperado: Es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o incidencia) en la información básica del producto contenida en el manual del investigador.

### Ficha técnica

Ficha normalizada en la que se recoge resumida la información científica esencial sobre la especialidad farmacéutica a que se refiere, para su difusión a los profesionales sanitarios por el Titular de la autorización antes de la comercialización de la especialidad farmacéutica.

### Información Básica

Conjunto de datos que contiene toda la información relevante conocida previamente al comienzo del ensayo clínico y que incluye información química, farmacéutica y toxicológica, así como datos farmacocinéticos y farmacodinámicos en animales y los resultados de ensayos clínicos previos. Esta información se encontrará en el manual del investigador.

### Procedimientos Normalizados de Trabajo en Farmacovigilancia

Instrucciones escritas, detalladas y normalizadas elaboradas para la instauración y ejecución de las funciones y actividades de farmacovigilancia.

### Producto Comercializado

Aquel Medicamento o Producto Sanitario cuyo uso clínico está autorizado por la Administración Sanitaria en las condiciones específicas de utilización establecidas en el Registro correspondiente.

de comercialización reciente: Todo producto que se encuentre en sus primeros cinco años de comercialización.

de comercialización no reciente: Aquel cuyo tiempo de comercialización es mayor de cinco años.

A los efectos de estas Directrices, serán tratados como Productos comercializados aquellos productos sin permiso de comercialización pero cuya importación para uso en una indicación médica haya sido autorizada por el Ministerio de Sanidad y Consumo.

Productos en Fase de Investigación Clínica

Aquel Medicamento o Producto Sanitario que se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia, para la investigación en personas sobre su seguridad y eficacia.

A los efectos de estas Directrices, los productos ya comercializados que estén siendo investigados mediante ensayos clínicos en condiciones diferentes a las de su autorización, se considerarán, en lo que respecta a dichos ensayos clínicos, como Producto en Fase de Investigación Clínica.

Producto de Investigación

Forma farmacéutica de un principio activo o un placebo que se esté investigando o utilizando como control en un ensayo clínico.

Reacción Adversa a Medicamentos

Reacción nociva, no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano, para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas.

Grave: Aquella que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o significativa, o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma.

Inesperada: Aquella que no se halla descrita en la ficha técnica del producto en cuanto a naturaleza, gravedad o frecuencia.

Para la elaboración de estas definiciones se han tenido en cuenta las siguientes fuentes:

Normas de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea, Ley del Medicamento Organización Mundial de la Salud, informe técnico NS 498 (1977)

Madrid 26 de Noviembre, 1991  
LA DIRECTORA GENERAL

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

OIF/5/92

## Circular N<sup>o</sup>

**ANEXO I**

(ANVERSO Y REVERSO)

# NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA

PRODUCTOS COMERCIALIZADOS

1. INSTITUTO CASEN LABORATORIO

2. NOTIFICACION SERV

## I. INFORMACION SOBRE LA REACCION ADVERSA

|                                                                                                                             |         |                        |                       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|-----------------------|---------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. INICIALES DEL PACIENTE                                                                                                   | 2. SEXO | 3. FECHA DE NACIMIENTO | 4. FECHA DE RECEPCION | 5. PAIS | 6. NOMBRE DE LA REACCION | 7. CONSECUENCIAS DE LA REACCION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                             |         | DIA MES AÑO            | DIA MES AÑO           |         | DIA MES AÑO              | <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO<br><input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO<br><input type="checkbox"/> HOSPITALIZACION O PRISIONALIZACION DE LA HOSPITALIZACION<br><input type="checkbox"/> INCAPACIDAD FARMACOLOGICA O GONORRICA<br><input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCION ADVERSA<br><input type="checkbox"/> RECUPERACION |
| 8. DESCRIPCION DE LA(S) REACCION(ES) ADVERSA(S) (Incluyendo síntomas, signos, antecedentes de laboratorio y de diagnóstico) |         |                        |                       |         |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## II. INFORMACION DE LOS MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

|                                          |                                                                                             |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. MEDICAMENTO(S) SOSPECHOSO(S)          | 10. ¿PERMITIO LA REACCION AL SUSPENDER LA MEDICACION?                                       |
|                                          | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> No procede |
| 11. Dosis diaria                         | 12. ¿REAPARECIO LA REACCION AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACION?                          |
| 13. Vía de administración                | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> No procede |
| 14. Motivo de la prescripción            |                                                                                             |
| 15. Fechas del tratamiento (Desde-hasta) | 16. Duración del tratamiento                                                                |

## III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

|                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACION (Excluyendo los medicamentos usados para tratar la reaccion adversa) |
| 18. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (en diagnóstico, alergias, embarazo, etc.)                                       |

## IV. INFORME SOBRE EL LABORATORIO FARMACEUTICO Y PROCEDENCIA DE LA NOTIFICACION

|                                                                                                                         |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 19a. NOMBRE Y DIRECCION DEL LABORATORIO                                                                                 | OBSERVACIONES |
| 19b. CODIGO DEL LABORATORIO (Nº de la DGPPS)                                                                            |               |
| 19c. FECHA DE RECEPCION EN EL LABORATORIO                                                                               |               |
| 20. FUENTE DE INFORMACION                                                                                               |               |
| <input type="checkbox"/> ESTUDIO <input type="checkbox"/> PUBLICACION<br><input type="checkbox"/> PROFESIONAL SANITARIO |               |
| INICIALES                                                                                                               |               |
| PROFESION                                                                                                               |               |

## INSTRUCCIONES GENERALES

1. Esta hoja es una adaptación del modelo CIOIMS de notificación de reacciones adversas a medicamentos, para la exclusiva utilización de los laboratorios farmacéuticos en su comunicación con el Centro Coordinador del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV).
2. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas mortales, graves o inesperadas.
3. La comunicación de la sospecha de reacción adversa se realizará cuanto antes, dentro de un plazo máximo de 15 días a contar desde que el laboratorio tuvo noticia de la misma.
4. Las reacciones adversas a productos sanitarios se comunicarán en este mismo formulario.
5. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del laboratorio y el número asignado a la notificación.

## INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTA HOJA

0. El número de notificación del Laboratorio es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial.

1. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario que detectó la R.A.) seguirán las siguientes normas:  
 Las primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.

Poner un Ø en la primera posición si sólo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar solo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplo:

JLPG ..... Jose Luis Pérez Gonzalez  
 ØJPG ..... Jose Perez Gonzalez  
 JLPR ..... Jose Luis Pérez-González y Rodriguez  
 ØJPR ..... Jose Pérez-González y Rodriguez-Gómez

Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga.
7. Se describirá la posible reacción adversa de forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
14. Los medicamentos se identificarán, a ser posible, por su nombre comercial, pudiéndose añadir, si se quiere, su nombre genérico (DCI) entre parentesis.
15. En el caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

*Estimada*

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

OIF/5/92

## Circular N°

### ANEXO II

(ANVERSO Y REVERSO)

|                                                                                                         |              |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------|
| <b>NOTIFICACION DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS</b><br><br><b>PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA</b> | PROTOCOLO N° | N° NOTIFICACION<br>(Laboratorio) |
|                                                                                                         | PACIENTE N°  | N° NOTIFICACION                  |

## I. INFORMACION SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

|                                                                                                              |         |                        |         |         |         |         |         |         |           |         |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|---------|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. INICIALES DEL PACIENTE                                                                                    | 2. PAIS | 3. FECHA DE NACIMIENTO | 3a. DIA | 3b. MES | 3c. AÑO | 4. EDAD | 5. SEXO | 6. PESO | 7. INICIO | 7a. DIA | 7b. MES | 7c. AÑO | 8-13. CONSECUENCIAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 7. DESCRIPCION DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio) |         |                        |         |         |         |         |         |         |           |         |         |         | <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO<br><br><input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO<br><br><input type="checkbox"/> HOSPITALIZACION O PROLONGACION DE LA HOSPITALIZACION<br><br><input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA<br><br><input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO<br><br><input type="checkbox"/> RECUPERACION |

## II. INFORMACION DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION

|                                          |                                                                                             |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14. NOMBRE                               | 20. ¿REMITIO EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER LA MEDICACION?                                  |
| 15. DOSIS DIARIA                         | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede |
| 16. VIA DE ADMINISTRACION                | 21. ¿REAPARECIO EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACION?                    |
| 17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO                | <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No procede |
| 18. FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/hasta) | 19. DURACION DEL TRATAMIENTO                                                                |

## III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACION                                                              |
| 23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc.) |

## IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

|                                     |                                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------|
| 24. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR | 24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR |
| 25. NOMBRE DEL LABORATORIO          | 26. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA     |
| 27. NOMBRE                          | NOMBRE                                   |
| 28. APELLIDO                        | APELLIDO                                 |
| 29. FECHA DE ENTREGA                | FECHA                                    |

## INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar los acontecimientos adversos mortales, graves o inesperados que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.
2. Los acontecimientos adversos mortales o que entrañen riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 72 horas; si no se dispusiera de toda la información, esta podrá completarse en el plazo de 15 días. Los demás acontecimientos adversos graves o los inesperados se comunicarán en el plazo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el Técnico que informa.

## INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTA HOJA

0. El número de protocolo es el código alfanumérico específico asignado por el promotor. El número de notificación del promotor es el que este utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio «N.º de notificación» que aparece sombreado.
1. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario que detectó la R.A.) seguirán las siguientes normas:  
Las dos primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas para las del primer y segundo apellido.  
Poner un 0 en la primera posición si sólo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar sólo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplo:  

|      |       |                                       |
|------|-------|---------------------------------------|
| JLPG | ..... | José Luis Pérez González              |
| 0JPG | ..... | José Pérez González                   |
| JLPR | ..... | José Luis Pérez-González y Rodríguez  |
| 0JPR | ..... | José Pérez-González y Rodríguez-Gómez |

Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga.
7. Se describirá el acontecimiento adverso en forma completa, indicando la fecha de finalización del mismo e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico.
14. Los productos en fase de investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DCI) o, en su defecto, por el código de investigación del producto. Se considera producto de investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien «voluntario sano» en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio del acontecimiento adverso.



### TEXTO 3

Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales (B.O.E. num 108, 6 de mayo de 1978).

Artículo séptimo.—Por las Delegaciones Provinciales del Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo se practicarán las oportunas actuaciones procedimentales con objeto de regularizar las situaciones de las que se tuvieran conocimiento hasta la expiración del plazo señalado en el apartado dos del artículo segundo de este Real Decreto, fuera del cual se actuará contra el cedente y el cesionario de las viviendas indicadas, recuperándose el Organismo correspondiente para su patrimonio, con el lanzamiento forzoso de las personas, muebles y enseres que en ellas se encontrasen y la aplicación de las sanciones legalmente establecidas, en su grado máximo.

Artículo octavo.—Será requisito previo para la incoación de actuaciones de regularización el levantamiento de las actas de ocupación de las viviendas, dentro del correspondiente expediente expropiatorio.

Artículo noveno.—Uno. No obstante lo dispuesto en los artículos precedentes de este capítulo, cuando el ocupante usuario real de la vivienda la hubiese adquirido en propiedad por transmisión del adjudicatario del Instituto Nacional de la Vivienda o de la extinguida Obra Sindical del Hogar, o por quienes de aquel trajeren causa, podrá regularizarse la situación a que se refiere el presente Real Decreto, sin necesidad de incoar expediente expropiatorio, adjudicándose la vivienda a dicho ocupante real, siempre que éste acredite ante la Administración, en el plazo previsto en el artículo segundo, dos, la existencia de un reconocimiento formal por parte de los transmitentes de la validez de la enajenación. En tales casos, se reducirá a la mitad la sanción pecuniaria que la Administración impondría de no mediar tal reconocimiento.

En los supuestos previstos en este artículo, la Administración formalizará la enajenación a favor del ocupante real, quien, a tales efectos, quedará subrogado en las obligaciones pendientes de cumplimiento en favor del Instituto Nacional de la Vivienda o de la extinguida Obra Sindical del Hogar.

Dos. Asimismo, podrá aplicarse la misma reducción en la cuantía de la sanción pecuniaria a quien acredite, en la misma forma señalada en el número anterior de este artículo, el reconocimiento formal de haber cedido la vivienda en arrendamiento o en cualquier otra forma de cesión de uso.

Artículo diez.—En el supuesto de que el usuario real de la vivienda objeto de expropiación acredite haber efectuado alguna entrega de dinero al adjudicatario por la utilización de dicha vivienda, se consignará el justo precio si no constase acuerdo entre ambos sobre la cantidad que a cada uno corresponda.

### III. Causas generales de exclusión

Artículo once.—Serán excluidos de la regularización prevista en el presente Real Decreto los usuarios reales de las viviendas sometidas a expediente de desahucio o de expropiación forzosa que no acreditaran en forma reglamentaria la necesidad real de la vivienda o incurrieran en la prohibición de disponer de otra vivienda de protección oficial, de acuerdo con lo establecido en el artículo veintisiete del Real Decreto dos mil novecientos sesenta y cinco, de doce de noviembre, por el que se aprobó el texto refundido de la legislación de Viviendas de Protección Oficial.

### DISPOSICION TRANSITORIA

La aplicación del presente Real Decreto se extenderá exclusivamente a situaciones producidas hasta el día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

### DISPOSICIONES FINALES

Primera.—Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan al contenido del presente Real Decreto.

Segunda.—Se autoriza al Ministerio de Obras Públicas y Urbanismo para dictar las disposiciones oportunas en desarrollo del contenido del presente Real Decreto.

Tercera.—El presente Real Decreto entrará en vigor el mismo día de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid a catorce de abril de mil novecientos setenta y ocho.

JUAN CARLOS.

El Ministro de Obras Públicas y Urbanismo,  
JOAQUIN GARRIGUES WALKER

## MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL

12157

REAL DECRETO 944/1978, de 14 de abril, por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales.

Se acepta universalmente que la utilización humana de cualquier medicamento, ya sea con fines terapéuticos o profilácticos, exige la realización previa de ensayos clínicos con criterios científicos rigurosamente válidos que aseguren tanto la eficacia terapéutica como la seguridad propia del medicamento.

En otro orden existe también la necesidad de garantizar que en dichos ensayos clínicos, con independencia del rigor científico que la moderna farmacología clínica exige, queden adecuadamente garantizados los prioritarios derechos de los hombres enfermos y sanos voluntarios, en los que han de realizarse tales ensayos.

La OMS, el Consejo de Europa y otros Organismos nacionales e internacionales, han destacado que en el progreso de la terapéutica, y por consiguiente en la investigación farmacológica, es indispensable el ensayo clínico. En la declaración de Helsinki de mil novecientos sesenta y cuatro y su posterior revisión de Tokio en mil novecientos setenta y cinco, se perfilan las directrices éticas que deben guiar la realización de cualquier investigación clínica.

La Dirección General de Sanidad, Subdirección General de Farmacia, en circular de uno de agosto de mil novecientos setenta y cinco determinó una serie de requisitos en consonancia con lo establecido en el apartado veintiuno de la Orden ministerial de doce de agosto de mil novecientos sesenta y tres. Sin embargo, el desarrollo de la farmacología clínica y las exigencias actuales de la investigación aconseja adecuar y ampliar aquellos requisitos con las presentes normas.

En su virtud, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día catorce de abril de mil novecientos setenta y ocho,

### DISPONGO:

Artículo primero.—Uno. Se entiende, a efectos de esta reglamentación, como ensayo clínico de un producto farmacéutico toda evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de una sustancia medicamentosa en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica.

Dos. Tendrán la consideración de ensayos clínicos, a efectos de lo que determina el presente Real Decreto, los siguientes:

a) Los estudios que se realicen sobre un corto número de voluntarios sanos, rigurosamente controlados, a efectos de estudiar la cinética, metabolismo y tolerancia en el organismo humano de un nuevo fármaco, siempre que la experimentación animal previa haya demostrado el interés y la seguridad para su empleo en humanos.

b) Los que tengan por objeto probar la dosis, efectos secundarios, seguridad y demás comprobaciones de la eficacia farmacológica, en un grupo limitado de pacientes afectados del mismo proceso patológico, para cuyo tratamiento se considere idóneo el nuevo fármaco.

c) Los que se realicen en un número representativo de pacientes para evaluar la seguridad y confirmar la eficacia de la dosis propuesta, así como las ventajas terapéuticas comparadas del producto, una vez efectuados los ensayos del apartado b).

d) Aquellos otros destinados fundamentalmente a la farmacovigilancia y a la evaluación de efectos secundarios y de nuevas acciones e indicaciones en preparados ya registrados y comercializados.

Artículo segundo.—Las Direcciones Generales de Ordenación Farmacéutica y Asistencia Sanitaria, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, vigilarán el cumplimiento de cuantas condiciones y requisitos se establecen en este Real Decreto, así como de las disposiciones y normas que para su desarrollo se establezcan y requieran. Todo ensayo clínico de un producto farmacéutico para ser realizado en el territorio nacional deberá contar con la autorización administrativa de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, cuya propuesta habrá sido informada por el Centro Nacional de Farmacobiología, después de estudiado el expediente presentado.

Artículo tercero.—Podrán efectuar ensayos clínicos los centros hospitalarios, centros clínicos o investigadores que reúnan en sus servicios las condiciones de personal cualificado y medios materiales y técnicos para su ejecución, con las características de rigor y calidad científica necesarias.

Artículo cuarto.—Uno. Para la supervisión de los ensayos clínicos y garantizar cuanto se señala en el artículo tercero, los centros hospitalarios o centros clínicos constituirán un Comité de Ensayos Clínicos, de cuya existencia, funcionamiento e idoneidad darán conocimiento a las Direcciones Generales de Ordenación Farmacéutica y Asistencia Sanitaria. Este Comité tendrá como funciones, además de aquellas que puedan establecerse y reglamentarse por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, las siguientes:

- Recomendar y/o aprobar, en su caso, el equipo investigador.
- Evaluar la responsabilidad de los investigadores y la capacidad de realización del ensayo.
- Supervisar la iniciación y el seguimiento de los ensayos.
- Velar por las personas en quienes se realice el ensayo de conformidad con las normas éticas a que deben someterse dichos ensayos.
- Coordinar los diferentes ensayos que se puedan realizar en el mismo hospital o centro.
- Tutelar los ensayos clínicos que se realicen en aquellos hospitales o centros y de los investigadores que no dispongan de Comité de Ensayos Clínicos.

Dos. El Comité de Ensayos Clínicos estará constituido por varios vocales, debiendo figurar entre los mismos un Médico especializado o con experiencia en investigación clínica, el Farmacéutico de los Servicios Farmacéuticos del hospital y el especialista en Farmacología Clínica, cuando los hubiese. Podrán integrarse otros Vocales Médicos según la naturaleza y tipo de la investigación.

Artículo quinto.—El Director del hospital, en todos los casos, deberá ser informado de la realización de los ensayos clínicos y dará su conformidad expresa, la cual será unida a la solicitud de autorización.

Artículo sexto.—Uno. Se considera susceptible de ensayo clínico cualquier sustancia, producto o agente medicamentosos que quede comprendido en alguno de los siguientes apartados:

- a) Estructuras químicas o principios activos nuevos, incluidos excipientes.
- b) Combinaciones nuevas de medicamentos conocidos.
- c) Modificaciones farmacológicas, incluidas las de liberación retardada, de medicamentos existentes.
- d) Nuevas indicaciones terapéuticas de medicamentos ya utilizados.
- e) Nuevas posologías y vías de administración o formas farmacéuticas de medicamentos existentes.

Artículo séptimo.—Uno. Por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social se determinarán las condiciones y requisitos que habrán de cumplirse para la realización de ensayos clínicos, en lo que respecta a: Documentación, protocolos científico-técnicos y demás características que deben ser presentados para la autorización y realización de los ensayos clínicos, así como los de requerimientos, sistemas de vigilancia, seguimientos, suspensión de los ensayos y de difusión de los resultados.

Dos. En cualquier caso, entre las condiciones que deben acompañar al protocolo de realización de ensayos clínicos, que con la solicitud de autorización habrán de presentar los interesados, no faltarán:

- El compromiso formal del investigador de salvaguardar las normas éticas recogidas en las normas del Código Deontológico del Consejo General de Colegios Médicos y las internacionalmente aceptadas en las declaraciones de Helsinki y Tokio.
- Los objetivos que se pretenden alcanzar o cubrir.
- Los procesos patológicos que se investigan.
- Los datos y ensayos preliminares.
- La cualificación de los investigadores.
- Los criterios de valoración y evaluación del ensayo.
- Las características, condiciones y medios a utilizar.
- El sistema a emplear para el registro de datos.

Artículo octavo.—Las Direcciones Generales de Ordenación Farmacéutica y Asistencia Sanitaria, en el ámbito de sus competencias, quedan facultadas para suspender en cualquier momento o fase un ensayo clínico cuando así sea aconsejable por razones sanitarias, de seguridad de los enfermos o del propio desarrollo, evolución y resultados de los mismos. En aquellos casos en los que el Investigador o Entidad patrocinadora del ensayo desee suspenderlo, habrá de informar previamente a dichas Direcciones Generales, justificando debidamente los motivos de la suspensión.

Artículo noveno.—Por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social se dictarán las normas complementarias que se precisen para el desarrollo del presente Real Decreto, así como la tipificación de las faltas y sanciones que puedan derivarse de su incumplimiento.

#### DISPOSICION TRANSITORIA

En tanto se constituyen los Comités de Ensayos Clínicos en los diversos centros hospitalarios, en un plazo de seis meses, a partir de la entrada en vigor del presente Real Decreto, asumirán la función de supervisión de los mismos las Direcciones de dichos centros a través de los Organos delegados correspondientes que funcionen actualmente y de la misma forma que lo vienen haciendo hasta el presente.

#### DISPOSICION FINAL

Quedan derogadas cuantas disposiciones se opongan a este Real Decreto y a su desarrollo complementario.

Dado en Madrid a catorce de abril de mil novecientos setenta y ocho.

JUAN CARLOS

El Ministro de Sanidad y Seguridad Social,  
ENRIQUE SANCHEZ DE LEON PEREZ

12158

*REAL DECRETO 945/1978, de 14 de abril, por el que se da nueva regulación a la aportación del beneficiario de la Seguridad Social en la dispensación de las especialidades farmacéuticas.*

El artículo ciento siete de la Ley General de la Seguridad Social establece la participación de los beneficiarios en el precio de los medicamentos dispensados por la acción protectora de la Seguridad Social, encomendando al Gobierno la determinación de su cuantía.

La participación actual de los beneficiarios, fijada en el Decreto tres mil ciento cincuenta y siete/mil novecientos sesenta y seis, de veintitrés de diciembre, fijos la misma que entró en vigor el uno de enero de mil novecientos sesenta y siete y, obviamente, ha quedado reducida a un valor simbólico, perdiendo su auténtico significado de participación real en el sostenimiento de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social. De otra parte, el acuerdo sobre el Programa de Saneamiento y Reforma de la Economía, suscrito el veinticinco de octubre de mil novecientos setenta y siete, establece la necesidad de frenar el consumo innecesario de productos farmacéuticos, a cuyo objeto se revisará la participación de los beneficiarios en el coste de esta prestación, excepto en lo que se refiere a medicamentos básicos y con exclusión, en todo caso, de los colectivos menos protegidos.

El presente Real Decreto establece, como anexo, una relación de grupos y/o subgrupos terapéuticos determinados por la especificidad de las sustancias en el tratamiento sobre enfermedades concretas y de carácter crónico, sobre la que se elaborará la correspondiente lista de especialidades farmacéuticas, en los que se mantiene la aportación de los beneficiarios en los términos del artículo tercero del Decreto tres mil ciento cincuenta y siete/mil novecientos sesenta y seis, de veintitrés de diciembre, y para los que no estuvieran incluidos en la antedicha relación se prevé una participación porcentual, coincidente con la peculiar situación normativa que rige para determinados colectivos de beneficiarios de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social, escalonada en dos etapas: la primera, fijada en un veinte por ciento sobre el precio de venta al público, y la segunda, que entrará en vigor el uno de enero del año próximo, normalizada en un treinta por ciento; finalmente, y siguiendo la línea marcada por el acuerdo sobre el Programa de Saneamiento y Reforma de la Economía en su apartado primero, se extiende el nuevo sistema de participación del beneficiario a los trabajadores por cuenta propia del Régimen Especial Agrario, que de

#### **TEXTO 4**

Orden del 3 de agosto de 1982, del Ministerio de Sanida y Consumo, por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos (B.O.E. num 192, 12 de agosto de 1982).

## Defectos descalificables:

- Falta de desarrollo.** Defectos acusados de conformación (cuello, dorso de carpa, cinchado, grupa estrecha y muy caída, aplomos anormales, etc.).
- Caracteres raciales atípicos** en particular presencia de cuernos o de simples protuberancias.
- Manchas negras o marrones** en el cuerpo y extremidades.
- Prognatismo superior o inferior.**
- Vellón.**—Extensión exagerada del mismo en particular la presencia de moña o tupé. Vellón de extensión muy reducida.

## F) «Chamoise».

Aspecto general.—Raza de tamaño medio o pequeño, de proporciones recogidas y con destacada aptitud para la producción de carne.

Cabeza.—Pequeña, de perfil recto, frente ancha y cara alargada, de color blanco o rosado. Acorde en ambos sexos. Orejas pequeñas, delgadas y móviles. Orbitas muy salientes.

Cuello.—Corto y bastante grueso.

Tronco.—Rectangular. Dorso y lomos horizontales y llenos. Pecho amplio. Costillas redondeadas.

Grupa, nalgas y muslos.—Grupa ancha y corta, con piernas musculadas y nalga redondeada y descendida.

Extremidades.—Miembros finos y cortos. Buenos aplomos.

Piel, mucosas visibles y faneros.—Color blanco aunque se toleran algunas manchas de pequeño tamaño de color negro o pigmentaciones marrones en zonas más o menos amplias de la cabeza, mucosas y orejas.

Vellón.—Blanco. Se halla limitado al tronco y cuello, quedando al descubierto la cabeza y extremidades por debajo de las rodillas y corvejones. El vellón es semicerrado, con bastante densidad, con mechas de longitud media.

## Defectos objetables:

Tronco.—Ligeras anomalías de conformación.

Extremidades.—Defectos discretos de aplomos.

Piel, mucosas visibles y faneros.—Manchas negras o marrones en mucosas, orejas y zonas limitadas de la cabeza.

## Defectos descalificables:

- Aspecto general.—Falta de desarrollo.
- Defectos acusados de conformación (cuello, dorso de carpa, cinchado, grupa estrecha, etc.).
- Caracteres raciales atípicos. Presencia de cuernos.
- Presencia de manchas negras de regular extensión en el cuerpo y extremidades.
- Prognatismo superior o inferior.
- Defectos acusados de aplomos.
- Anomalías en los órganos genitales.

## Calificación morfológica

Quinto.—Se realizará a base de la apreciación visual y por el método de los puntos, cuyo detalle servirá para juzgar comparativamente el valor de un ejemplar determinado.

Cada región corporal se calificará asignándole de uno a diez puntos, según la siguiente escala:

| Clase        | Puntos |
|--------------|--------|
| Perfecta     | 10     |
| Muy buena    | 9      |
| Buena        | 8      |
| Aceptable    | 7      |
| Mediana      | 5      |
| Insuficiente | 3      |
| Mala         | 1      |

La adjudicación de tres puntos o menos a cualquiera de las regiones a valorar será causa para descalificar al animal, sea cual fuere la puntuación conseguida en las restantes.

Los aspectos objeto de calificación son los que a continuación se relacionan con expresión para cada uno de ellos del coeficiente de ponderación. Los puntos que se asignen a cada uno de dichos aspectos se multiplicarán por el coeficiente correspondiente, resultando así la puntuación definitiva.

## Tabla de coeficientes multiplicadores

| Caracteres a calificar                 | Coeficientes                                        |                                                          |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                        | Razas Merino Pécot<br>«Landschaf»<br>«Fleischschaf» | Razas Ile de France<br>«Berrichon du Cher»<br>«Chamoise» |
| Cabeza                                 | 0,8                                                 | 0,8                                                      |
| Cuello                                 | 0,4                                                 | 0,4                                                      |
| Tronco                                 | 1,2                                                 | 1,5                                                      |
| Grupa y muslos                         | 1,5                                                 | 1,7                                                      |
| Extremidades y aplomos                 | 1,3                                                 | 1,5                                                      |
| Desarrollo corporal                    | 1,5                                                 | 1,5                                                      |
| Piel, mucosas y caracterización sexual | 0,5                                                 | 0,5                                                      |
| Caracteres del vellón                  | 1,0                                                 | 1,0                                                      |
| Caracteres de la fibra                 | 1,0                                                 | —                                                        |
| Armonía general                        | 1,0                                                 | 1,3                                                      |
|                                        | 10,0                                                | 10,0                                                     |

Obtenida de este modo la puntuación final, los ejemplares quedarán clasificados según las siguientes denominaciones:

| Calificación | Puntos      |
|--------------|-------------|
| Excedente    | 90,1 — 100  |
| Superior     | 85,1 — 90   |
| Muy bueno    | 80,1 — 85   |
| Bueno        | 75,1 — 80   |
| Aceptable    | 70,1 — 75   |
| Suficiente   | 65 — 70     |
| Insuficiente | Menos de 65 |

## Apreciación por ascendencia

Sexto.—Tendrá como base el estudio de la genealogía, a fin de determinar el posible patrimonio hereditario que los ejemplares hayan podido recibir de sus ascendientes.

Serán, por tanto, los certificados genealógicos y los datos disponibles obtenidos del control con garantía oficial los documentos que habrán de proporcionar los necesarios elementos de juicio para su aplicación al proceso selectivo de estas razas.

## Valoración genético-funcional de moruecos

Séptimo.—Estará fundamentada en los resultados del control de descendencia y tendrá su principal aplicación en la concesión del título de Reprodutor Mejorante Probado.

Su realización se hará con arreglo al esquema de valoración genético-funcional de moruecos, que se denominará en abreviatura Esquema 2, cuya organización y control se llevará a cabo por los Centros Nacionales de Selección y Reproducción, dependientes de esta Dirección General.

# Mº DE SANIDAD Y CONSUMO

20605

ORDEN de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.

Por Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, publicado en el «Boletín Oficial del Estado» de 6 de mayo, se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y medicinales.

Partiendo de la definición y de los conceptos básicos del ensayo clínico que en el Real Decreto se establecen, se hace necesaria la publicación de unas normas complementarias y de desarrollo que aseguren los fundamentos indispensables para salvaguardar la ética y calidad de los mismos y, por tanto, la aceptación y validez de dichos ensayos clínicos.

La presente Orden ministerial viene a delimitar de manera clara las funciones y responsabilidades de cada profesional y

Entidad sanitaria que intervienen en su realización dentro del estricto respeto a la libertad de aceptación por parte del hombre enfermo o sano.

En todo momento el ensayo clínico respetará las declaraciones internacionales éticas de Helsinki y Tokio y las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y otras Organizaciones internacionales interesadas en el tema de los ensayos clínicos y en su consecuencia, no sólo minimizará el riesgo que puedan potencialmente correr las personas que participan en el ensayo, sino que presupondrá la aceptación voluntaria y libre de los enfermos o personas sanas en quienes se haya de llevar a cabo.

El ensayo clínico, en cualquier caso, será precedido por una experimentación galénica, farmacológica y toxicológica en animales, que constituye la base necesaria para salvaguardar —hasta donde es científicamente posible y desde el principio del ensayo—, la integridad física y mental de las personas sometidas al mismo.

En virtud de cuanto antecede y de acuerdo con las facultades que le confiere el artículo noveno de dicho Real Decreto, Este Ministerio ha dispuesto:

## CAPITULO PRIMERO

### Personas o Entidades que intervienen en el ensayo clínico

#### Artículo 1.º Promotor.

A los efectos previstos en esta Orden ministerial, se entienden por Promotor de Ensayos Clínicos toda persona o Entidad que con la preceptiva autorización administrativa, otorgada por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, patrocine experiencias clínicas.

Uno. Podrán ser Promotores de Ensayos Clínicos:

- 1.1. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas.
- 1.2. Los Investigadores clínicos adscritos a cualquier tipo de consulta, Centro, Hospital o Institución de carácter científico o clínico.
- 1.3. Cualquier persona o Entidad con capacidad jurídica que con sujeción a los preceptos que se establecen en la normativa legal vigente financie la realización de una investigación clínica.

Dos. Serán funciones y obligaciones del Promotor las siguientes:

- 2.1. Solicitar de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos la autorización para la realización del ensayo en los términos y condiciones que se establecen en esta Orden ministerial.
- 2.2. Proporcionar la documentación preclínica y clínica disponible en el momento de iniciarse el ensayo y mantener una continuidad de información con los datos nuevos que vayan surgiendo referidos al producto objeto del ensayo.
- 2.3. Proponer al monitor que controlará la experiencia clínica y al Centro hospitalario en el que se realizará la investigación.
- 2.4. Gestionar la Entidad farmacéutica, la elaboración de las muestras para ensayo de la sustancia y placebos.
- 2.5. Archivar todos los datos, incidencias y resultados del ensayo, por lo menos durante cinco años, después de la finalización del mismo.
- 2.6. Informar a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos de los resultados del ensayo.

#### Art. 2.º Investigador.

Uno. Se conocerá como Investigador al Médico cuya formación académica y profesional le cualifique para llevar a efecto la ejecución del ensayo, ajustado a las especificaciones que se detallen en los protocolos y en la autorización pertinente.

Dos. El Investigador contará con la colaboración del personal suficiente para el fiel desarrollo del protocolo y adecuado seguimiento, observación y estudio del ensayo.

Tres. Dispondrá de los medios materiales, de diagnóstico y observación apropiados para el tipo de estudio que desea realizar. Cuando haya que efectuar determinadas exploraciones concretas o análisis especiales que requieran instalaciones o material muy específico y las características del estudio lo permitan, estas investigaciones podrán efectuarse en Centros distintos de aquel en el que se lleva a cabo el ensayo clínico. En todos los nombres de estos Centros y de los investigadores que realizan sus estudios especiales figurarán en el protocolo del mismo.

Cuatro. La aceptación del ensayo por el Investigador presuppone el conocimiento, por su parte, de toda la documentación relativa al producto que se va a ensayar, así como de las condiciones fijadas en su autorización.

Tendrá, además, las siguientes misiones y obligaciones:

- 4.1. Informar al sujeto del ensayo en los términos y condiciones que se establecen en el artículo 5.º de esta Orden ministerial.
- 4.2. Coordinar todas las actuaciones del equipo investigador, escalizando y dirigiendo las mismas.
- 4.3. Responsabilizarse de que la realización del ensayo se ajusta a los requisitos y condiciones fijados por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos en la autorización.
- 4.4. Supervisar y responsabilizarse de la adecuada administración al sujeto de las muestras objeto del ensayo, velando por su correcto empleo.
- 4.5. Proceder, si lo estima adecuado, al objetivo del ensayo, la separación de un sujeto, dando cuenta justificadamente al monitor, Comité de Ensayo y a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.
- 4.6. Proponer a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos las modificaciones del protocolo que pudieran derivarse de los datos parciales obtenidos en el curso de la experimentación, previo conocimiento del monitor y Comité de Ensayos clínicos.
- 4.7. Promover la suspensión de un ensayo a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, comunicando dicha propuesta al monitor y Comité de Ensayos Clínicos y a la Dirección General de Planificación Sanitaria.
- 4.8. Informar inmediatamente a la Dirección General de

Farmacia y Medicamentos cuando en el curso de un ensayo clínico se presenten efectos secundarios no previstos de carácter grave, atribuibles al producto objeto del estudio.

4.9. Valorar los resultados obtenidos, emitiendo el informe final del ensayo, que trasladará a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos y al monitor del mismo.

#### Art. 3.º Monitor.

Uno. Se entiende por monitor de un ensayo clínico al Médico responsable de su seguimiento y supervisión.

Dos. Será propuesto por el Promotor del ensayo al Comité de Ensayos Clínicos del Centro hospitalario donde se realiza el ensayo y comunicado a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.

Tres. Son obligaciones y/o funciones del monitor de un ensayo clínico las siguientes:

- Conocer toda la documentación preclínica y clínica disponible relacionada con el ensayo que controlará. Asimismo, conocerá la documentación que compone el protocolo del ensayo y la autorización otorgada para su realización por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos con las condiciones que en ella se fijen.
- Inquirir y conocer a través de los Investigadores todos los detalles de la realización del ensayo para llevar a cabo el seguimiento y control del mismo.
- Proponer al Investigador y a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, cuando proceda, la separación de un sujeto de experimentación, así como todo aquello que se refiere a la suspensión o modificación del ensayo.
- Vigilar el estricto cumplimiento de todos los requisitos y condicionamientos explicitados en la autorización otorgada.
- Coordinar todos los ensayos clínicos que dentro de una misma línea esté monitorizando.
- Comunicar de inmediato a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos las incidencias surgidas en el desarrollo y realización del ensayo.
- Informar a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, al final del ensayo, de los resultados obtenidos en el mismo relacionados con aquellos otros ensayos que, realizados en la misma línea, estuviesen monitorizando.
- Cumplimentar los requisitos que se especifican en los apartados correspondientes a modificaciones de protocolo, suspensión del ensayo, continuidad o terminación del mismo.

#### Art. 4.º Comité de Ensayos Clínicos.

Uno. De acuerdo con lo dispuesto en el punto dos del artículo 4.º del Real Decreto 944/1978, el Comité de Ensayos Clínicos estará constituido por los siguientes miembros:

— Miembros permanentes para todos los ensayos clínicos:

- Un Especialista en Farmacología clínica, si lo hubiese.
- Un Farmacéutico del Servicio Farmacéutico del Centro, si lo hubiese.
- Un Bioestadista o persona que posea amplios conocimientos en Bioestadística.
- Uno o varios Médicos, según las características del Hospital, que tengan experiencia acreditada en investigación clínica.

— Miembros específicos a designar en cada ensayo:

- Un Especialista en la disciplina correspondiente al tipo concreto de ensayo, cuando proceda.

— Otros miembros: Cuando convenga podrán incorporarse otros especialistas (Ingenieros, Juristas, Informáticos y otros).

Dos. Estructuración.

- Presidente (Director del Hospital).
- Vicepresidente, que será designado por el Director del Hospital y elegido entre aquellos Médicos del Hospital que posean una mayor experiencia en investigación clínica. Sustituirá al Presidente en ausencias o por delegación de aquél.
- Secretario, que será designado por el Presidente, elegido entre los Vocales.
- Vocales, serán nombrados por el Director del Centro hospitalario a propuesta del Cuerpo Facultativo del Centro.

Tres. Funciones.—Además de las misiones que al Comité de Ensayos Clínicos encomienda el artículo 4.º del Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, se encargará de:

- Tomar conocimiento de la realización del ensayo en el Hospital y aceptar la tutela de aquellos otros que vayan a realizarse fuera del Centro, o se les encomiende por la Administración Sanitaria.

La tutela comportará en estos casos iguales obligaciones que para los ensayos que se realizan en el Centro hospitalario donde ejerce sus funciones.

- Ayudar al investigador en sus tareas y responsabilidades, facilitándole todo el apoyo y asistencia que precise para una mayor efectividad en su trabajo.
- Coordinar la realización del ensayo clínico con las actividades generales del Centro hospitalario y servicios del mismo.

para que uno y otras se lleven a efecto sin detrimento de su correcta ejecución.

— Velar por el cumplimiento de los compromisos y exigencias éticas del ensayo.

— Conocer la petición de ensayo clínico a realizar en el Centro hospitalario e informar sobre el equipo investigador propuesto.

— Arbitrar las eventuales diferencias de criterio que pudieran presentarse, en cuestiones referentes al exacto cumplimiento del protocolo.

— Conocer e informar las causas que puedan motivar la solicitud de suspensión de un ensayo clínico, la propuesta de modificación del protocolo o la separación de un sujeto del ensayo, a propuesta del investigador, así como de cualquier incidencia que se produjera en el curso de la realización del ensayo.

— Los Comités de Ensayos Clínicos estarán informados de las condiciones económicas y contractuales que se pacten en las que se va a realizar el ensayo clínico.

— El Comité de Ensayos Clínicos será responsable ante las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria de la supervisión de los ensayos clínicos efectuados en el Centro hospitalario donde están constituidos y de aquellos otros ensayos clínicos tutelados por él.

— Informar dentro de sus atribuciones, semestralmente, a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos (Centro Nacional de Farmacobiología), o antes, si procediera, de las incidencias que se hayan producido en la realización de los ensayos a su cargo y de la situación general de los mismos en la fecha de informe.

Cuatro. Constituido en cualquier Centro hospitalario el Comité de Ensayos Clínicos, la dirección de dicho Centro lo pondrá en conocimiento, para su aprobación, de las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria, dando cuenta de su composición, capacitación y puesto de trabajo que desempeñen en el Centro cada uno de sus componentes.

Asimismo, el Director del Centro comunicará a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos para cada ensayo clínico que se realice en el mismo, nombre, capacitación y vinculación a la Entidad de los Vocales especialistas que se designen como integrantes del Comité de Ensayos Clínicos que entenderán del ensayo concreto.

Cinco. Las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria tendrán a su cargo la tutela del funcionamiento de los Comités de Ensayos Clínicos, dentro del ámbito de sus respectivas competencias.

Cualquier desviación que se produzca en el funcionamiento de los mismos o cualquier discrepancia entre los Comités e Investigadores y/o Promotores de los Ensayos Clínicos, serán conocidas y resueltas por dichas autoridades sanitarias.

En caso de comprobarse que el Comité de Ensayos Clínicos no cumple con sus funciones adecuadamente, dichas autoridades sanitarias tomarán medidas administrativas necesarias para asegurar este cumplimiento, pudiendo separar, oída la Dirección del Centro Hospitalario, a alguno de los miembros del Comité o la totalidad de los mismos y sustituirlos por otros.

#### Art. 5.º Sujetos del ensayo clínico.

Serán sujetos del ensayo clínico:

Uno. Los hombres adultos sanos o pacientes, según las características del ensayo, que después de recibir una información adecuada sobre los fines, metodología y posibles riesgos del ensayo, otorguen voluntaria y libremente en presencia de un testigo, su consentimiento al investigador. En el caso de estudios de fase I en voluntarios sanos y en aquellos otros que considere la Dirección General de Farmacia y Medicamentos por sus especiales características, este consentimiento deberá hacerse por escrito. Anexo I de esta Orden ministerial.

La información al paciente ante testigos se realizará por el investigador en lenguaje inteligible —no técnico— y dará oportunidad para preguntas y discusiones. Describirá los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se prevén, tanto para el propio sujeto del ensayo como por generalización, a otros; se hará mención de la metodología a utilizar en el ensayo, siempre que sea distinta de la habitual. Asimismo se aclarará que el ensayo es independiente del tratamiento ordinario y que el sujeto del ensayo puede salir voluntariamente del mismo en el momento que él lo desee.

Cuando dicho consentimiento no pueda ser dado con plena libertad, por el estado físico o psíquico del sujeto, o por ser estos menores de edad, otorgarán dicho consentimiento sus representantes legales.

En cualquier caso, el investigador y el testigo suscribirán un documento —anexo II de esta Orden ministerial—, en el que se acredite que dicha información ha sido dada al sujeto y que éste ha consentido voluntariamente a participar en el ensayo.

El precitado consentimiento puede ser retirado en cualquier momento del ensayo, con lo que el sujeto que lo retire será separado del mismo.

Dos. No podrán realizarse ensayos clínicos en niños, sin que las sustancias a emplear hayan sido ensayadas previamente en adultos, para confirmar la seguridad y/o inocuidad, así como su potencial utilidad en el campo pediátrico. Asimismo será necesario para la iniciación de cualquier ensayo clínico en

pediatría, una metodología suficientemente clara para la transferencia de la dosis de adultos a las dosis infantiles, dando preferencia para ello a los sistemas basados en conocimientos metabólicos de las sustancias y en la superficie corporal, sobre aquellas que se apoyan en edad y peso. Se eximen de esta condición de la prueba previa de tolerancia en el adulto, las vacunas y sustancias de uso exclusivo en la infancia.

El ensayo clínico de cualquier nuevo fármaco en pediatría deberá iniciarse, siempre que se trate de un medicamento de acción general o sistemática, en un medio hospitalario cualificado. Sólo una vez comprobado en dicho medio la eficacia y seguridad del fármaco en el niño se podrán autorizar ensayos clínicos en las fases II, III y IV en pacientes ambulatorios.

Tres. No podrán incluirse mujeres gestantes, o potencialmente gestantes en el período de la investigación, en ensayos clínicos más que cuando al medicamento se le suponga una acción beneficiosa en los diversos cuadros propios de esta situación vital.

En cualquier caso, todo ensayo en mujer en estas condiciones deberá ir precedido de un ensayo clínico en otras mujeres adultas, con estudios cuidadosos de farmacología clínica de los parámetros hormonales y metabólicos que puedan influir en la gestación.

Los ensayos clínicos de fase I cubrirán todos los aspectos exigidos para los mismos en general, pero en cuanto se refiere a su paso a placenta, líquido amniótico y feto, deberán estudiarse además, especialmente, la farmacología del fármaco. En cualquier caso para el estudio en fase I, en gestantes, será absolutamente necesario que en la farmacología preclínica animal se incluyan estudios de teratología y de incidencia de la sustancia ensayada sobre la gestación, al menos en dos especies de animales, una no roedor.

Cuatro. La inclusión de ancianos en un ensayo clínico, exigirá como condición indispensable que la droga a ensayar tenga una potencial ventaja terapéutica o profiláctica en los procesos propios de la edad.

Los ensayos clínicos de fases II y III deberán ir precedidos de un cuidadoso ensayo de fase I de farmacología clínica sobre absorción, metabolismo, distribución y eliminación de la droga en sujetos ancianos normales, siempre que sea posible, tras haber sido cubiertos todos los datos de farmacología clínica, farmacocinesia y farmacodinamia, en adultos normales.

No se admitirá la extrapolación de dosis de adultos a ancianos sobre bases teóricas, sino que la dosificación, tipo de administración y duración del ensayo en el anciano enfermo, para valoración de un medicamento deberá apoyarse sobre los datos de farmacocinesia y farmacodinamia obtenidos en sujetos sanos de dicha edad.

### CAPITULO II

#### Tipología del ensayo clínico

##### Art. 6.º Clases de ensayos clínicos.

Para cumplimiento de los objetivos previstos en el Real Decreto 944/1978, se distinguirán los siguientes tipos de ensayos:

##### Uno. En relación con el investigador y centros hospitalarios

1.1. Ensayos clínicos realizados por un solo investigador, o equipo investigador, en un centro hospitalario o en centros dependientes o tutelados del mismo.

1.2. Ensayos clínicos multicéntricos con el protocolo común y único para varios investigadores o equipos de investigadores distintos con evaluación de los resultados independientes o globalizados.

##### - Dos. Respecto de su finalidad.

2.1. De fase I: Se consideran incluidos en esta fase, los estudios de farmacología clínica que corresponden a la primera administración de la sustancia, a ensayar en el sujeto, con el fin de obtener los primeros datos de farmacocinesia, metabolismo y farmacodinamia y, eventualmente, la tolerancia del preparado y la relación entre dosificación y efectos colaterales.

Este estudio se realizará en un número reducido de voluntarios sanos, con la administración de una sola dosis o de un número reducido de ellas.

2.2. De fase II: Se considerarán en esta fase, los ensayos controlados de farmacología clínica que comprendan la primera administración de la sustancia a un número limitado de enfermos afectados del proceso o procesos patológicos para los que se presuponga indicada la sustancia en estudio, con el fin de valorar inicialmente los efectos, acciones terapéuticas, así como la posología y su tolerancia.

2.3. De fase III: Se considerarán en esta fase, los ensayos de tipo clínico realizados en un número suficientemente extenso de enfermos afectados del proceso o procesos patológicos para los que se encuentra indicado el medicamento en estudio, con el fin de comparar la eficacia, seguridad e inocuidad del tratamiento nuevo, respecto de un placebo o de otros tratamientos ya conocidos.

2.4. De fase IV: Se considerarán incluidos en esta fase, los ensayos realizados con medicamentos comercializados.

##### Tres. En función de su metodología.

3.1. No controlado: Se considerarán ensayos clínicos no controlados, aquellos que no comportan una comparación con un grupo control o grupo testigo.

32. Controlado: Se considerarán ensayos clínicos controlados, todos aquellos que comportan una comparación estadísticamente válida entre los resultados obtenidos en un grupo tratado con la sustancia en experimentación y otro grupo control o testigo.

32.1. Simple ciego: En ellos se trata de neutralizar el efecto placebo.

32.2. Doble ciego: En ellos se trata de neutralizar el efecto placebo y la subjetividad del observador.

32.3. Doble ciego cruzado: Con desconocimiento del paciente y del investigador se da, en una primera fase, a un grupo de pacientes la droga en investigación, y al otro grupo, el placebo o la droga comparativa. En una segunda fase—continuando el desconocimiento por ambas partes—se administra a cada grupo el medicamento o placebo que no había recibido en la fase anterior.

33. Ensayo piloto o estudio prueba: Es un sondeo o ensayo preliminar destinado a la puesta a punto de modalidad para un ensayo posterior más importante.

34. Ensayo abierto o cerrado: Se dice abierto, cuando los sujetos sobre los cuales se practica la investigación no están predeterminados; cerrado, en caso contrario.

### CAPITULO III

#### Condiciones objetivas del ensayo

##### Art. 7.º Centros de realización de los ensayos clínicos.

Uno. Los ensayos clínicos podrán efectuarse en cualquier centro hospitalario asistencial que reúna las condiciones de medios y personal necesarios para la correcta realización del protocolo que se autoriza.

Dos. Cuando el tipo de ensayo clínico lo permita, en función de que los estudios no requieran instalaciones o sistemas de observación complicados, los ensayos clínicos podrán ser excepcionalmente realizados con pacientes ambulatorios, siempre que se reúnan las condiciones exigidas y el ensayo sea preceptivamente tutelado por un Comité de ensayos clínicos, que se le asigne.

Tres. En cualquier caso, la realización de ensayos clínicos con medicamentos o sustancias activas que por su naturaleza o la de la enfermedad a tratar pudieran originar cualquier tipo de compromiso vital, deberán realizarse en Centros que dispongan de equipo, material y personal especializado para controlar de modo permanente y adecuado el proceso del ensayo y prestar la asistencia de urgencia requerible en caso de situación de riesgo.

Cuatro. Los ensayos clínicos que se pretendan realizar por investigadores privados y fuera del ámbito hospitalario, podrán autorizarse, siempre que por aquellos se acredite disponer de las condiciones y medios necesarios para la correcta realización del protocolo autorizado y sean tutelados por un Comité de ensayos clínicos.

Cinco. La Dirección General de Planificación Sanitaria emitirá informe respecto de si el investigador dispone o no de los medios materiales y de personal que declara en el protocolo del ensayo.

##### Art. 8.º Condiciones de los productos farmacéuticos susceptibles de ser sometidos a ensayos clínicos.

Las sustancias, productos o agentes medicamentosos, para su utilización en ensayos clínicos, habrán de reunir los siguientes requisitos específicos:

Uno. La preparación galénica de productos y placebos que se van a ensayar, se realizará por el laboratorio de Especialidades Farmacéuticas, si este es el promotor del ensayo, y por un Servicio Farmacéutico Hospitalario u Oficina de Farmacia legalmente establecida, cuando el promotor sea cualquiera de las personas o entidades que se contemplan en el punto 1.2 y 1.3 del artículo 1.º de esta Orden.

Dos. El Técnico responsable o el Farmacéutico garante de las muestras de los productos utilizados en el ensayo garantiza la correcta fabricación y el adecuado control de las mismas, para lo que dispondrá de los medios e instalaciones necesarias, así como de las técnicas y protocolos analíticos precisos.

Asimismo, remitirá al Centro Nacional de Farmacobiología a través de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, muestras del producto farmacéutico utilizado en el ensayo clínico y placebos. Responderá ante dicho Centro Nacional de cualquier comprobación técnica de las muestras entregadas.

En caso de utilizarse productos importados, el Farmacéutico garante de la importación avala la calidad de los mismos, debiendo adoptar para ello las comprobaciones y controles adecuados.

Conservará durante el tiempo que dure el ensayo y doce meses más, los protocolos de fabricación y control de los lotes de las sustancias fabricadas para el ensayo clínico, y muestras de las mismas.

Tres. Las muestras para el ensayo clínico irán envasadas y acondicionadas convenientemente, así como etiquetadas o rotuladas de manera que permitan, en cualquier momento, su perfecta identificación y las condiciones de su fabricación y control.

En la etiqueta constarán, como mínimo, los siguientes datos:

- Clave experimental.
- Número de unidades y forma galénica.
- Vía de administración.
- Nombre y dirección de la Entidad farmacéutica elaboradora.
- Número de lote.
- Técnico Farmacéutico garante.
- Fecha de caducidad, si la hubiera.
- La inscripción «muestra para investigación clínica».

Cuatro. La distribución de las muestras para ensayo desde el Preparador al Investigador, se realizará a través de los Servicios Farmacéuticos del Hospital donde se realiza la experiencia. A tal efecto, el preparador las entregará al Servicio Farmacéutico Hospitalario correspondiente, que acusará recibo por escrito de dicha entrega.

La entrega de las muestras al Investigador o Investigadores, habrá de realizarse contra petición escrita. El Servicio Farmacéutico llevará el control del producto farmacéutico entregado y del sobrantes que recuperará al final del ensayo, si lo hubiere, y conservará la clave del ensayo con copia secreta y cerrada.

Si el ensayo se efectúa con pacientes de consulta ambulatoria o de fuera del ámbito hospitalario, de acuerdo con lo que se prevé en el artículo 7.º, punto 2 de esta Orden ministerial, las obligaciones que en este punto se fijan para los Servicios Farmacéuticos Hospitalarios podrán ser asumidas por una oficina de farmacia de las establecidas en la localidad donde se efectúa el ensayo.

### CAPITULO IV

#### Tramitaciones administrativas e información

##### Art. 9.º Autorización.

Uno. A tenor de lo dispuesto en el artículo 2.º del Real Decreto 944/1978, todo ensayo clínico de un producto farmacéutico, para ser realizado en el territorio nacional, deberá contar con la autorización administrativa de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, cuya petición habrá sido informada por el Centro Nacional de Farmacobiología, después de estudiado el expediente. A tal efecto se incorporará a los grupos de trabajo precisos un representante de la Dirección General de Planificación Sanitaria.

Dos. Toda solicitud de autorización de ensayo clínico deberá ser solicitada mediante oportuna instancia dirigida a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, de acuerdo con el modelo elaborado por dicha Dirección General, que figura como anexo 3 de esta Orden ministerial.

La solicitud, así como toda la documentación técnica que se acompañe, deberá ser firmada por el Promotor y por el Farmacéutico responsable de la elaboración y control de las muestras del preparado objeto del ensayo.

Irà acompañada de la siguiente documentación:

— Protocolo del ensayo clínico propuesto y sistematizado, según se señala en el artículo 10. tres, de esta normativa y confeccionado según el modelo que se establece como anexo 4 de esta Orden ministerial.

— Conformidad y compromiso por parte del Investigador de responsabilizarse de la conducción del ensayo clínico y de guardar las normas éticas ajustado al modelo que figura como anexo 5 de esta Orden ministerial.

— Conformidad y aceptación por el Comité de Ensayos Clínicos y visto bueno de la Dirección del Hospital y, en su caso, de la Institución Sanitaria de quien depende dicho Centro hospitalario. Anexos 6a, 6b y 7 de esta Orden ministerial.

##### Estudio analítico del preparado:

- Composición cuantitativa completa.
- Forma farmacéutica.
- Características fisicoquímicas y farmacotécnicas.
- Análisis cuantitativo y cualitativo de los componentes activos del preparado.

El material presentado deberá estar escrito en castellano, como mínimo.

Tres. A partir del día de entrada de la solicitud de autorización del ensayo clínico, la Dirección General de Farmacia y Medicamentos dispondrá de un plazo de noventa días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información complementaria pertinente y autorizar o denegar el ensayo clínico. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la Dirección General de Farmacia y Medicamentos dispondrá de sesenta días para pronunciarse.

##### Art. 10. Protocolización del ensayo clínico.

Uno. Las características de un ensayo clínico estarán perfectamente definidas en el protocolo.

Dos. A tal fin, se entiende como protocolo el conjunto de documentación que con el nombre de la sustancia a ensayar y el objetivo concreto del ensayo se incluyan los antecedentes en que éste se basa y la metodología y desarrollo prefijados, a los que habrá de ajustarse el Investigador, así como aquellos



otros datos que sirvan de información en relación al objetivo y fines del ensayo.

Tres. Todo protocolo de ensayos clínicos incluirá la expresión de los siguientes apartados básicos:

1. Denominación genérica del producto, composición del mismo y Entidad elaboradora de las muestras.
2. Título del proyecto.
3. Laboratorio, Entidad o persona promotor o patrocinador del ensayo.
4. Técnico Farmacéutico garante de la calidad de los preparados que se utilizarán.
5. Médico responsable de la monitorización.
6. Razón de ser del proyecto.
7. Objetivos del proyecto.
8. Hospitales, Centros o Servicios Médicos donde se propondrá realizar el ensayo.
9. Investigador principal responsable y colaboradores.
10. Comité de Ensayos Clínicos. Composición.
11. Tipo de ensayo clínico o estudio.
12. Definición de los sujetos experimentales y testigos. Número y selección de enfermos. Criterio de inclusión y exclusión.
13. Criterios de valoración clínica y evaluación o enjuiciamiento.
14. Especificación de los procesos patológicos.
15. Normas generales y particulares para los investigadores.
16. Normas para el personal Auxiliar que interviene en el ensayo y para el propio paciente.
17. Definición del tratamiento a seguir. Tratamientos concomitantes.
18. Duración proyectada. Desarrollo del estudio. Control del mismo.
19. Efectos indeseados.
20. Parámetros clínicos y analíticos.
21. Hoja individual de registro de datos.
22. Análisis y tratamiento de datos.
23. Información básica del producto: Se trata de una Memoria resumida o complemento que facilite unos datos preclínicos sucintos básicos para información del Investigador.

Esta Memoria resumida y breve, que soporta y documenta la probable eficacia e inocuidad del producto incluirá:

- a) Nombre genérico del producto, denominación Internacional, fórmula química, descripción cualitativa y cuantitativa de la composición del producto.
- b) Estudios preclínicos de farmacología animal, farmacodinamia y farmacocinética, toxicidad e inocuidad, teratogenia y carcinógenesis, en su caso, y otros.

#### 24. Dispositivos de seguridad y confidencialidad.

#### Art. 11. Modificación del ensayo clínico.

Se propondrá a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos la modificación de un ensayo clínico en su diseño o protocolo por el monitor del ensayo y/o por el investigador, siempre que se aprecien alguna de las circunstancias que a continuación se señalan:

Uno. Cuando se tenga conocimiento o se posea información de la aparición de efectos imprevistos relacionados en alguna forma con la metodología o protocolo del ensayo, ya sean obtenidos por el propio ensayo, ya en otro u otros realizados con la misma sustancia.

Dos. Siempre que manteniendo el objetivo del ensayo se pueda conseguir mayor protección del sujeto del ensayo.

Tres. Cuando se considere necesaria la revisión del protocolo, a fin de orientar el ensayo clínico adaptándolo a las nuevas posibilidades o requisitos que se deriven de datos obtenidos en el curso del ensayo y que no habían sido contemplados en el protocolo primitivo.

#### Art. 12. Terminación.

Terminada la realización del ensayo, el Investigador y el monitor, dentro de sus específicos cometidos y responsabilidades, informarán a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos del resultado obtenido en el mismo, responsabilizándose con su firma de la concordancia de los datos reflejados en la comunicación y en los informes clínicos individuales obtenidos.

#### Art. 13. Continuidad.

Terminado un ensayo clínico podrá continuarse el estudio de los pacientes que han sido incluidos en dicho ensayo, previa información y autorización de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos, en alguna de las siguientes circunstancias:

Uno. Que en el curso de la realización del ensayo clínico se hayan observado acciones terapéuticas cualitativas o cuantitativas o de interrelación con otros medicamentos, que aconsejen una mayor profundización en estos conocimientos o que faciliten un mayor beneficio para el paciente. Si se trata de los mismos sujetos que han intervenido en el ensayo se les informará de la continuación del mismo.

Dos. Que se sospeche o pueda estimarse la aparición de efectos secundarios tardíos.

Tres. En cualquier caso de los previstos anteriormente, la Dirección General de Farmacia y Medicamentos podrá obligar

al seguimiento del ensayo o al control de los sujetos sometidos al mismo. Este seguimiento de los pacientes, finalizado el ensayo clínico inicial será considerado como ensayo clínico de larga duración y a todos los efectos estará sujeto a la presente normativa.

#### Art. 14. Información del ensayo clínico.

La publicación de la realización de ensayos clínicos o de sus resultados, que pueda realizarse, se efectuará de acuerdo con los siguientes criterios:

- Será leal, veraz y no inducirá a error.
- Su objetivo será meramente informativo a profesionales sanitarios y nunca con fines promocionales.
- En la publicación de un ensayo clínico se señalará la denominación genérica del producto objeto del ensayo.
- No se permitirá la inclusión en la publicación de ensayos clínicos, la referencia directa o indirecta de especialidades farmacéuticas, salvo autorización expresa de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.

### CAPITULO V

#### Inspección, infracciones y sanciones administrativas

Art. 15. Por las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria se establecerán los sistemas apropiados para verificar que los ensayos clínicos se realizan de acuerdo con la normativa vigente y en las condiciones que se establecen en su autorización.

#### Art. 16. Infracciones.

Uno. Se tipificarán como faltas leves las contravenciones no incluidas entre las graves o muy graves a lo dispuesto en la presente Orden ministerial.

Dos. Se tipificarán como faltas graves las contravenciones siguientes:

- Reincidencia en la misma falta leve dos veces.
- Elaboración de muestras por Entidad distinta a la que se autorizó.
- Deficiencias en la calidad de la muestra objeto del ensayo.
- Incumplimiento de las obligaciones asignadas en esta Orden ministerial del Promotor, Investigador, Monitor, Comité de Ensayos Clínicos y Centro Hospitalario, cuando de ello pueda derivarse peligro para la salud del paciente o pública, o alteren los objetivos y fines del ensayo.
- Modificar las condiciones del ensayo sin autorización de la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.
- No informar al sujeto del ensayo en los términos y condiciones que se establecen en el artículo 5.º de esta Orden ministerial.
- Omitir o falsear datos de los resultados obtenidos en el ensayo.
- Contravenir lo dispuesto en el artículo 14 de esta Orden ministerial.

Tres. Serán tipificadas como faltas muy graves las contravenciones siguientes:

- Reincidencia en la misma falta grave dos veces.
- Las faltas graves de las que se derive peligro para la salud del paciente o pública.
- Realizar Ensayos Clínicos sin la preceptiva autorización sanitaria.
- Falsear el consentimiento.
- Incumplimiento de la orden de suspensión previsto en el artículo 8.º del Real Decreto 944/1978.

#### Art. 17. Sanciones.

Uno. Las infracciones a lo dispuesto en esta Orden ministerial se castigarán con las siguientes sanciones:

##### 1.1. Las faltas leves:

- a) Apercibimiento.
- b) Multas de 5.000 a 50.000 pesetas.

##### 1.2. Las faltas graves:

- a) Multas de 50.000 a 500.000 pesetas.

##### 1.3. Las faltas muy graves:

- a) Multas de 500.000 a un 1.000.000 de pesetas.
- b) Inhabilitación para la realización de Ensayos Clínicos.

Dos. Con independencia de las sanciones reflejadas en el punto anterior, las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria podrán dar cuenta a las Organizaciones colegiales correspondientes a los efectos procedentes.

#### Art. 18. Competencia y procedimiento.

Uno. Compete a las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria, dentro de sus respectivas competencias, la instrucción, tramitación y propuesta

de resolución de los expedientes administrativos de esta Orden ministerial.  
Dos.

21. Corresponde a las Direcciones Generales de Farmacia y Medicamentos y de Planificación Sanitaria la imposición de las sanciones correspondientes a las faltas leves o graves.

22. El Ministerio de Sanidad y Consumo impondrá el resto de las sanciones previstas en el artículo 16 de esta Orden ministerial.

Tres. La tramitación de dichos expedientes administrativos se realizará de acuerdo con la vigente Ley de Procedimiento Administrativo.

#### DISPOSICIONES FINALES

Primera.—Se faculta a la Dirección General de Farmacia y Medicamentos para dictar las Resoluciones y normas complementarias para la puesta en práctica y ejecución de la presente Orden ministerial.

Segunda.—Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo dispuesto en la presente Orden ministerial.

Madrid 3 de agosto de 1982.

NÚÑEZ PÉREZ

#### ANEXO 1

##### Consentimiento del sujeto por escrito

Nombre del sujeto .....

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número .....

##### DECLARO QUE:

Se me ha solicitado participar en el Ensayo Clínico de referencia, durante el cual me será administrado un medicamento en investigación.

Antes de prestar mi consentimiento, firmando este documento, he sido informado por el investigador principal don ..... del proyecto de investigación de que se trata, del tipo de medicación que va a serme administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que pueden presentarse, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que por prestar mi colaboración libre y voluntariamente puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee.

También se me ha informado de que para mi protección en el desarrollo del estudio dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada y de los tratamientos complementarios que necesite y de que se tomará con el protocolo del Ensayo todas las medidas apropiadas para que el estudio esté debidamente controlado.

(Lugar y fecha)

Firma del interesado)

Recibí: El Investigador.

#### ANEXO 2

##### Consentimiento informado del paciente ante testigo

Paciente don .....

Protocolo del Ensayo Clínico autorizado número .....

Don ..... como Investigador Principal del protocolo arriba mencionado, en presencia del testigo don ..... documento nacional de identidad ..... con esta fecha informa al paciente en relación al proyecto de investigación que se va a realizar y en el que va a incluirse el tipo de medicación que va a ser administrado, de sus posibles efectos beneficiosos y también de sus posibles inconvenientes, riesgos y reacciones adversas que se pueden presentar, de otras posibilidades existentes de tratamiento, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado el mismo, así como de que su participación en el Ensayo es voluntaria y puede suspenderla en cualquier momento que lo desee. También se le ha informado de que el paciente estará protegido continuamente en el desarrollo del estudio con la asistencia médica y sanitaria adecuada y con los tratamientos complementarios que necesite y que se tomará con el protocolo del Ensayo todas las medidas apropiadas para que el estudio esté debidamente controlado y el paciente protegido.

(Lugar y fecha)

Firmado: El testigo.

Firmado: El Investigador.

#### ANEXO 3

##### Solicitud de ensayo clínico

Identificación del promotor:

Nombre:

Profesión:

Domicilio:

EXPONE:

Que desea llevar a cabo un Ensayo Clínico controlado con el fin de determinar ..... (objetivo del ensayo) ..... con el producto ..... cuya composición química es ..... que también está siendo ensayado en .....

Que las muestras del precitado producto serán elaboradas y controladas en la Entidad Farmacéutica ..... y bajo la responsabilidad del Farmacéutico don .....

Que el Ensayo Clínico será realizado por el Doctor ..... como Investigador principal, con los Doctores .....

que actúan como colaboradores, y será Monitorizado por el Doctor .....

Este Ensayo se llevaría en el Centro o Centros Hospitalarios: .....

cuyos Directores han aceptado la realización del mismo en dichos Centros y bajo la supervisión del Comité o Comités de Ensayos Clínicos de dichos Centros.

Que el presente Ensayo se efectuará guardando las normas éticas recogidas por el Código Deontológico del Consejo General de Colegios Médicos de España y las internacionalmente aceptadas (Helsinki, Tokio y otros).

Por lo expuesto,

##### SOLICITA:

le sea autorizada la realización del Ensayo Clínico, para lo que adjunta:

- Protocolo.
- Documento de Conformidad y Compromiso de los Investigadores.
- Documento de Conformidad y Aceptación de los Comités de Ensayos Clínicos.
- Estudio Analítico del producto a investigar.
- Documento de Aceptación del Director del Hospital.

(Fecha - firmas)

ILMO. SR. DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y MEDICAMENTOS.

#### ANEXO 4

##### Items que debe considerar un protocolo de ensayos clínicos

1. Denominación genérica del producto. Composición y entidad elaboradora de las muestras.

(Indicar si el producto está registrado en algún otro país y en caso negativo si se está estudiando o existen datos bibliográficos).

2. Título del proyecto.

(Informará brevemente sobre la naturaleza del proyecto, como haría un título de una publicación).

3. Laboratorio, entidad o persona promotora o patrocinadora del Ensayo.

— Datos de identificación del Promotor.

— Datos de identificación del Técnico responsable de la elaboración de las muestras y entidad donde se elabora y controla.

4. Técnico responsable de la monitorización.

Médico responsable del seguimiento del Ensayo.

5. Razón de ser del proyecto.

Especificar las razones por las que se solicita la autorización; para registrar el producto en Sanidad, estudio de nuevas indicaciones, etc.

6. Objetivos del proyecto.

Hipótesis de trabajo con estudio de planteamiento estadístico, problemas planteados, beneficios que se esperan de los resultados obtenidos. Los objetivos estarán claramente especificados e individualizados.

7. *Hospitales, Centros o Servicios donde se proponga realizar el Ensayo.*

Nombre y dirección de los Hospitales o Centros Médicos propuestos para efectuar el Ensayo Clínico. Especificar el equipo material con que cuenta para la realización del Ensayo Clínico, si procediera.

8. *Investigador principal responsable y colaboradores.*

Nombres del investigador principal y colaboradores inmediatos.

9. *Comité de Ensayos Clínicos, composición.*

Si es el propio Hospital donde se realizará el Ensayo o de otro Hospital.

10. *Tipo de Ensayo Clínico o estudio.*

A corto o largo plazo —estudio piloto o no—, abierto o cerrado, simple o doble ciego —secuencial— con o sin grupo testigo.

11. *Definición de los sujetos experimentales y testigos, número y selección de enfermos, criterios de inclusión y exclusión.*

Edad, sexo, anamnesis, y estado clínico, resultados de laboratorio, criterios diagnósticos, estudio evolutivo de la enfermedad considerada, categoría del pronóstico, tipos de enfermos, hospitalizados o ambulatorios, etc.

12. *Criterios de valoración clínica y evaluación o enjuiciamiento (randomización).*

Criterios que establezcan la comparación entre grupo experimental y testigo. Elemento fundamental a describir con detalle.

13. *Especificación de los procesos patológicos.*

En los que se quiere estudiar la acción terapéutica del producto.

14. *Normas generales y particulares para los investigadores.*

Normas que deberán seguirse por los clínicos encargados de la investigación.

15. *Normas para el personal auxiliar que interviene en el Ensayo y para el propio paciente.*

16. *Definición del tratamiento a seguir. Tratamientos concomitantes.*

- Tipo de medicación y dosis tanto del producto como del placebo y vías de administración.
- Tratamiento inicial o de ataque.
- Tratamiento de mantenimiento.
- Condiciones de administración fijas o variables.
- Tratamientos simultáneos y alimentación interaccionante.
- Motivos y modalidades de cambio de posología o interrupción de tratamiento.
- Tratamientos anteriores.

17. *Duración proyectada Desarrollo del estudio. Control del mismo.*

- Tipo de controles y su frecuencia.
- Duración del Ensayo y su vigilancia.

18. *Efectos indeseados.*

Anotación, Información y transmisión de datos: medidas tomadas.

19. *Parámetros clínicos y analíticos.*

- Parámetros valorativos, metodología de los mismos y escala de valoración.
- Datos clínicos y de laboratorio, antes, durante y después del tratamiento que sirvan para enjuiciar objetivamente el resultado del mismo.

20. *Hoja individual de registro de datos.*

- Modelo de hoja individual de registro de datos.

21. *Análisis y tratamiento de datos.*

Con tratamiento estadístico de significación.

22. *Información básica del producto.*

Facilitará los datos preclínicos sucintos básicos para Información del investigador. Incluirá:

- a) Nombre genérico del producto, denominación internacional, fórmula química, descripción cualitativa y cuantitativa de la composición del producto.
- b) Estudios preclínicos de farmacología animal, farmacodinamia y farmacocinética, toxicidad e inocuidad, teratogenia y carcinogenesis, en su caso, etc.
- c) Relación bibliográfica apropiada.

23. *Dispositivos de seguridad y confidencialidad.*

Que aseguren el secreto profesional y la confidencialidad de los resultados que se vayan obteniendo.

ANEXO 5

Compromiso del Investigador

Título del Proyecto:

Referencia:

Con respecto al Ensayo Clínico, sobre el empleo de

hago constar mi conocimiento y aceptación del mismo y el compromiso de que cada paciente será tratado y controlado de acuerdo con lo establecido. De igual manera serán observadas con rigor las instrucciones derivadas del Código Deontológico Médico Español, la Declaración de Helsinki y Tokio y las directivas internacionales al respecto, sobre ensayos clínicos en humanos.

Este trabajo será realizado bajo mi responsabilidad directa como Investigador Principal, aunque contando con la colaboración de

de de 198...

ANEXO 6 a)

Aceptación del Comité de Ensayos Clínicos

Don ..... como Presidente, o ..... Secretario del Comité de Ensayos Clínicos del Centro Hospitalario

CERTIFICO:

Que ha sido sometido a este Comité para su aceptación el Protocolo de Ensayos Clínicos referido a

(título del proyecto).

Que una vez estudiado dicho Protocolo así como la capacidad del equipo investigador y medios disponibles del Centro, este Comité acepta el mismo y su conducción por el Doctor

(Lugar, fecha y firma)

ANEXO 6 b)

Aceptación de tutela del Comité de Ensayos Clínicos

Don ..... en calidad de Presidente o Secretario del Comité de Ensayos Clínicos (hágase lo que no proceda) del Centro Hospitalario

CERTIFICA:

Que se ha sometido

Que este Ensayo será realizado en y por

Que estudiado el mismo, así como la capacidad del equipo investigador y medios que declara disponer, acepta dicho Protocolo y la tutela de la conducción del mismo de acuerdo con el artículo ..... de la Orden ministerial.

(Lugar, fecha y firma)

ANEXO 7

Conformidad del Director del Hospital

Don ..... Director del Hospital

CERTIFICO:

Que he aceptado la propuesta realizada por el Promotor de que sea realizado en este Centro un estudio clínico sobre el medicamento cuya composición es la siguiente:

Que este estudio será realizado por el/o los Doctores

y controlado por el Jefe del Servicio de ..... Doctor don

así como revisado por mí, como Director del Centro. Que este estudio se realizará de acuerdo con el Protocolo que se presenta, que deberá ser aprobado por la Dirección General de Farmacia y Medicamentos.

Que igualmente se guardarán las normas éticas para este tipo de estudio.

Que el Protocolo que se presenta va firmado por el o los Médicos que han intervenido en el mismo, así como por el Jefe del Servicio, que garantizarán su veracidad y rigor científico, y lleva mi «visto bueno» como Director del Hospital.

Lo que firmo en

## TEXTO 5

Proyecto de Real Decreto \_\_/1992, de \_\_ por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos, Borrador de 28 de octubre de 1992.

28 de octubre de 1992

**REAL DECRETO     /1992. DE     por el que se establecen los requisitos para la  
realización de ensayos clínicos con medicamentos**

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, dispone en su artículo 95 apartado 2, que para la circulación y uso de los medicamentos y productos sanitarios que se asimilen, se requerirá autorización previa. Para los demás productos y artículos sanitarios se podrá exigir autorización previa individualizada o el cumplimiento de condiciones de homologación, señalando en el apartado 4 del mismo artículo que el procedimiento de autorización asegurará que se satisfacen las garantías de eficacia, tolerancia, pureza y estabilidad que marquen la legislación sobre medicamentos y demás disposiciones que sean de aplicación. En especial se exigirá la realización de ensayos clínicos controlados.

Por su parte, la Ley 25/1990 de 20 de diciembre del Medicamento, dedica el Título Tercero a regular la realización de ensayos clínicos de medicamentos.

Partiendo de los conceptos básicos sobre el ensayo clínico contenidos en la citada Ley del Medicamento, se hace necesario determinar mediante el presente reglamento las funciones y responsabilidades concretas de los agentes implicados en la realización de ensayos clínicos, así como los requisitos necesarios para su autorización, en el sector de los medicamentos, que actualiza y sustituye lo expresado en el Real Decreto 944/1978 y la Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982.

La calificación como Producto en Investigación Clínica de las nuevas entidades químicas o biológicas por parte de la Administración antes de permitir la realización de ensayos clínicos en humanos, pretende velar por la seguridad e integridad física y proteger los derechos de los individuos que participen en el programa de investigación, y que ésta se realice de acuerdo con la metodología adecuada para garantizar la validez interna y externa de los ensayos clínicos. De este modo los resultados obtenidos podrán ser utilizados para avalar la solicitud de autorización para la comercialización de dichos productos.

De acuerdo con la directiva 91/507/CEE que modifica el anexo de la directiva 75/318/CEE, todos los ensayos clínicos en todas las fases, incluyendo aquellos de biodisponibilidad y bioequivalencia deben realizarse según las normas de Buena Práctica Clínica. Estas normas pretenden garantizar que los ensayos clínicos sean diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos sean fiables y que se protejan los derechos de los sujetos. El seguimiento de dichas normas mejorará la calidad de la

investigación clínica y permitirá el mutuo reconocimiento entre las Administraciones Sanitarias de los diferentes Estados con respecto a los resultados de los ensayos clínicos realizados. Por ello, en este reglamento se hace referencia a la necesidad de seguir las normas de Buena Práctica Clínica y se recogen los aspectos mínimos que serán de obligado cumplimiento para los ensayos clínicos con medicamentos.

El presente Real Decreto se dicta al amparo de lo dispuesto en el artículo 149.1.1ª y 16ª de la Constitución, en concordancia con el artículo 2º 1 y 2 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento.

En su virtud, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo, oídos los sectores afectados, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de

## **D I S P O N G O**

### **TITULO PRIMERO**

#### **CONSIDERACIONES GENERALES Y PRINCIPIOS BASICOS**

**Artículo 1. Ambito de aplicación.** Este Real Decreto se refiere a todos los ensayos clínicos con medicamentos o productos en fase de investigación clínica que se realicen en España, incluyendo radiofármacos, hemoderivados, alérgenos, plantas medicinales y todas aquellas sustancias consideradas como medicamentos en el artículo 8 de la Ley 25/1990 del Medicamento.

#### **Artículo 2. Definición de ensayo clínico con medicamentos**

1. De acuerdo con el artículo 59 de la Ley 25/1990 del Medicamento, se considera ensayo clínico toda evaluación experimental de una sustancia o medicamento, a través de su aplicación a seres humanos, orientada hacia alguno de los siguientes fines :

- a) Poner de manifiesto sus efectos farmacodinámicos o recoger datos referentes a su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el organismo humano.
- b) Establecer su eficacia para una indicación terapéutica, profiláctica o diagnóstica determinada.
- c) Conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer su seguridad.

2. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que los sujetos sean

asignados a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria, o bien se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.

3. Se considerará siempre evaluación experimental aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica o bien se utilice una especialidad farmacéutica en condiciones de uso distintas de las autorizadas.

4. No se considera ensayo clínico la administración de la sustancia o medicamento a un solo paciente en el ámbito de la práctica médica habitual con el único propósito de conseguir un beneficio para el mismo, de acuerdo con lo previsto en este Real Decreto referente al uso compasivo de medicamentos (art. 23 de este Real Decreto). La práctica médica y la libertad profesional de prescripción del médico no deben amparar, en ningún caso, ensayos clínicos clandestinos, ni la utilización de remedios secretos o no declarados a la autoridad sanitaria.

**Artículo 3.** Según los objetivos perseguidos y la información disponible se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos en el desarrollo de un fármaco:

1. Ensayos clínicos en fase I: Constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de farmacocinética y farmacodinamia que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

2. Ensayos clínicos en fase II: Representan el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realizan en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Tienen como objetivo: proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria a los tratamientos.

3. Ensayos clínicos en fase III: Son ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Estos estudios deberán ser preferentemente controlados y aleatorizados.

4. Ensayos clínicos en fase IV: Son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II, y III si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios deberán ser preferentemente controlados y aleatorizados.

**Artículo 4.** Según el número de centros participantes se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

1. **Ensayo clínico unicéntrico:** Es aquel realizado por un sólo investigador o equipo de investigación en un centro hospitalario o extrahospitalario.
2. **Ensayo clínico multicéntrico:** Es aquel realizado en 2 o más centros con un mismo protocolo y un coordinador que se encargará del procesamiento de todos los datos y del análisis de los resultados.

**Artículo 5.** En función de su metodología se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

1. **Ensayo clínico controlado aleatorizado:** Incluye al menos dos grupos de pacientes y/o voluntarios sanos, cuya asignación a un tratamiento experimental o control se realiza al azar de forma que ni el sujeto ni el médico responsable de su selección o tratamiento puedan influir en su asignación. Tanto la selección de sujetos como los períodos de tratamiento y seguimiento han de tener lugar simultáneamente en todos los grupos. En la gran mayoría de los casos es la única forma científicamente válida para evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica. Estos ensayos pueden ser:

1.1. **Ensayo clínico con grupos cruzados:** Ensayo clínico en el que los tratamientos experimental(es) y control(es) son administrados a cada individuo en períodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control.

1.2. **Ensayo clínico con grupos paralelos:** Ensayo clínico en el cual uno o varios grupos de sujetos son asignados a recibir el(los) tratamiento(s) experimental(es) al mismo tiempo que otro grupo recibe el tratamiento control.

1.3. **Ensayo clínico secuencial:** Es aquel en el que poniendo a prueba una hipótesis específica, el número de sujetos no está prefijado de antemano, sino que depende de los resultados que se van obteniendo a lo largo del mismo.

2. **Ensayo clínico no controlado:** El que no comporta una comparación con un grupo control o testigo.

**Artículo 6.** Según las medidas que se tomen para evitar la subjetividad de los resultados se distinguen los siguientes tipos de ensayos clínicos:

1. **Abierto o no ciego.** Son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador conocen el grupo de tratamiento al que aquel ha sido asignado.



2. Simple ciego. Son aquellos ensayos en los que el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece.
3. Doble ciego. Son aquellos ensayos en los que tanto el sujeto como el investigador desconocen la asignación a los grupos de tratamiento.
4. Evaluación ciega por terceros. En estos ensayos clínicos se recurre para evaluar la respuesta a una tercera persona que desconoce el tratamiento que está recibiendo cada sujeto.

**Artículo 7. Ensayo clínico piloto:** Es aquél que se realiza como paso previo a otros estudios más amplios con el fin de conocer datos que permitan un diseño más adecuado, establecer su viabilidad, así como determinar el tamaño de la muestra para posteriores estudios. Debe especificarse, siempre que proceda, esta característica.

#### **Artículo 8. Protocolización de un ensayo clínico**

1. Las características de un ensayo clínico deberán estar íntegramente definidas en un protocolo y la realización del ensayo deberá ajustarse al contenido del protocolo autorizado tal y como se especifica en el punto 2 del artículo 66 de la Ley del Medicamento.
2. Se define como protocolo el documento que establece la razón de ser del estudio, sus objetivos, diseño, metodología y análisis previsto de sus resultados así como las condiciones bajo las que se realizará y desarrollará el ensayo.
3. Todo protocolo de ensayo clínico deberá estar redactado en castellano e incluir los siguientes apartados básicos:
  1. Resumen
  2. Índice
  3. Información general
  4. Justificación y objetivos
  5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo
  6. Selección de sujetos
  7. Descripción del tratamiento
  8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta
  9. Acontecimientos adversos

**10. Aspectos éticos**

**11. Consideraciones prácticas**

**12. Análisis estadístico**

**ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos**

**ANEXO II. Manual del investigador**

**ANEXO III. Procedimientos Normalizados de Trabajo**

**ANEXO IV. Memoria analítica de las muestras a utilizar**

El contenido de cada uno de estos apartados queda descrito a modo orientativo en el anexo I de este Real Decreto.

**Artículo 9. Producto en fase de investigación clínica (PEI)**

1. Se denomina producto en fase de investigación clínica (PEI) aquel que ha sido calificado como tal por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) y se destina únicamente a ser utilizado por expertos calificados por su formación científica y experiencia para la investigación en personas sobre su seguridad y eficacia.
2. La calificación de PEI se otorgará mediante Resolución de la DGFPS en la que se enumerarán las indicaciones concretas que pueden ser objeto de investigación clínica y con las limitaciones, plazos, condiciones, requisitos y garantías que, en su caso, se establezcan.
3. Necesitan obtener la calificación de PEI antes de poder ser utilizados en investigación clínica en nuestro país las entidades químicas o biológicas que no sean principio activo de especialidades farmacéuticas registradas en España.
4. Para obtener la calificación de PEI deberá garantizarse la calidad del producto y que éste es apto para la investigación clínica en las indicaciones propuestas mediante los estudios preclínicos necesarios para establecer su perfil farmacológico y toxicológico. Si la fase de investigación lo justifica serán necesarios además datos de estudios clínicos previos.
5. La calificación de PEI tendrá una validez de 2 años, salvo que en la resolución se indique otro plazo menor, y sin perjuicio de su ulterior renovación o prórroga.
6. La extensión de la información requerida dependerá del plan de investigación propuesto, de la novedad del producto, de los riesgos previsibles y de los conocimientos previos sobre el producto o la indicación en estudio.

7. La documentación que avala la autorización del PEI se concibe como una información científica que debe actualizarse de forma periódica en base a los hallazgos preclínicos y clínicos obtenidos en cada fase del programa de investigación propuesto. En cualquier momento, la documentación que obra en poder de la DGFPs debe ser suficiente para justificar cada ensayo clínico propuesto.

8. El contenido de la documentación presentada para la solicitud de PEI será tratado de forma confidencial, sin perjuicio de la información que resulte necesaria para las actuaciones propias de las inspecciones de las Administraciones Sanitarias sobre ensayos clínicos.

#### **Artículo 10. Respeto a postulados éticos**

1. Todos los ensayos clínicos necesitarán contar, antes de poder ser realizados, con el informe previo del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).

2. Los ensayos clínicos deben realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la declaración de Helsinki y sucesivas actualizaciones. Deberá obtenerse y documentarse el consentimiento informado, libremente expresado, de cada uno de los sujetos del ensayo antes de su inclusión, en los términos del artículo 12 del presente Real Decreto.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los principios siguientes:

a) Los datos preclínicos sobre el producto en estudio sean razonablemente suficientes para garantizar que los riesgos para el sujeto en quién se realiza el ensayo son admisibles

b) El estudio se base en los conocimientos actuales disponibles, la información buscada suponga, presumiblemente, un avance en el conocimiento científico sobre el ser humano o para mejorar su estado de salud y su diseño minimice los riesgos para los sujetos participantes en el mismo.

c) La importancia de la información buscada justifique el riesgo al que se exponen los sujetos participantes en el ensayo clínico.

#### **Artículo 11. Sujetos del ensayo**

1. Es sujeto del ensayo la persona sana o enferma que participa en un ensayo clínico, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado. En los ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los voluntarios participantes, el riesgo que estos sujetos asuman deberá estar justificado en razón del beneficio esperado para la colectividad

2. En menores de edad e incapaces y en personas con la autonomía o competencia disminuida para dar su consentimiento sólo podrán realizarse ensayos de interés para su salud particular y que no puedan ser efectuados en sujetos exentos de estas condiciones especiales debido a que la patología en estudio sea propia de ellos.

3. En los sujetos referidos en el punto anterior podrían realizarse ensayos sin fines terapéuticos si el CEIC concluye que se cumple todo lo siguiente:

a) Los riesgos son muy pequeños.

b) Las experiencias a que van a ser sometidos son equiparables a las inherentes a su situación médica, psicológica, social o educativa.

c) Del ensayo se obtendrán conocimientos relevantes sobre la enfermedad o situación objeto de investigación, de vital importancia para entenderla, paliarla o curarla.

d) Estos conocimientos no pueden ser obtenidos de otro modo.

e) Existen garantías sobre la correcta obtención del consentimiento informado, de acuerdo con lo contemplado en el artículo 12 del presente Real Decreto.

4. En mujeres gestantes o en período de lactancia sólo se podrán realizar ensayos clínicos sin finalidad terapéutica cuando el CEIC concluya que no suponen ningún riesgo previsible para su salud ni para la del feto o niño y que se obtendrán conocimientos útiles y relevantes sobre el embarazo o la lactancia.

5. Los sujetos participantes en ensayos sin interés terapéutico particular recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas. La cuantía de la compensación económica estará en relación con las características del ensayo, pero en ningún caso será tan elevada como para inducir a un sujeto a participar por motivos distintos del interés por el avance científico. Esta compensación no será aplicable en los casos extraordinarios de investigaciones sin fines terapéuticos en menores e incapaces o personas con la competencia o autonomía disminuida.

6. La contraprestación que se hubiere pactado por el sometimiento voluntario a la experiencia se percibirá en todo caso, si bien se reducirá equitativamente según la participación del sujeto en la experimentación, en el supuesto de que desista.

7. Todas las partes implicadas en un ensayo clínico deberán guardar la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal ni familiar de los sujetos participantes en el mismo. Asimismo deberán tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo.

## **Artículo 12. Consentimiento informado**

- 1. Es imprescindible que el sujeto otorgue libremente su consentimiento informado antes de poder ser incluido en un ensayo clínico.**
- 2. Todas las personas implicadas en un ensayo clínico deberán evitar toda influencia indebida sobre el sujeto participante en el ensayo.**
- 3. El consentimiento informado es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado acerca de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, derechos y responsabilidades, tal como se recoge en el anexo 6 punto 1. El documento de consentimiento informado (anexo 6 puntos 2 ó 3) acredita que dicho consentimiento ha sido otorgado.**
- 4. El sujeto expresará su consentimiento preferiblemente por escrito (anexo 6 punto 2) o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes del equipo investigador que lo declara por escrito bajo su responsabilidad (anexo 6 punto 3). En aquellos ensayos sin interés terapéutico particular para el sujeto, éste deberá obligatoriamente otorgar su consentimiento por escrito.**
- 5. En los casos de sujetos menores de edad e incapaces, el consentimiento deberá otorgarlo por escrito su representante legal (anexo 6 punto 4), tras haber recibido y comprendido la información mencionada. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan será necesario, además, su asentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.**
- 6. En el caso de pacientes con su autonomía o competencia disminuida y sin representante legal para dar su consentimiento para participar en un ensayo clínico determinado, el CEIC designará un representante que pueda otorgar su consentimiento por sustitución. Cuando las condiciones del sujeto lo permitan será necesario, además, su asentimiento para participar en el ensayo, después de haberle dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento.**
- 7. En el caso excepcional en que por la urgencia de la aplicación del tratamiento no fuera posible disponer del consentimiento del sujeto o de su representante legal en el momento de su inclusión en el ensayo clínico, este hecho deberá ser informado al CEIC y al promotor por el investigador, explicando las razones que han dado lugar al mismo. En cualquier caso, esta situación debe estar prevista en el protocolo del ensayo clínico aprobado por el correspondiente CEIC. El sujeto o su representante legal será informado en cuanto sea posible y deberá otorgar su consentimiento para continuar en el ensayo si procediera.**
- 8. El sujeto participante en un ensayo clínico o su representante podrán revocar su consentimiento en cualquier momento, sin expresión de causa y sin que por ello se derive para él ninguna consecuencia médica, económica o jurídica negativa.**

### **Artículo 13. Del seguro de los sujetos del ensayo**

- 1. La iniciación de un ensayo clínico con productos en fase de investigación clínica o para nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados o cuando no exista interés terapéutico para el sujeto del ensayo sólo podrá realizarse si previamente se ha concertado un seguro que cubra los daños y perjuicios que como consecuencia del mismo pudieran resultar para la persona en que hubiere de realizarse.**
- 2. El promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro de responsabilidad civil y éste deberá cubrir las responsabilidades del promotor, del investigador y sus colaboradores y del titular del hospital o centro donde el ensayo se realice.**
- 3. El promotor del ensayo clínico, el investigador principal y sus colaboradores y el titular del hospital o centro donde se realice el ensayo son solidariamente responsables, sin necesidad de que medie culpa, del daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo clínico, así como de los perjuicios económicos que de dicho daño directamente se deriven, siempre y cuando éste sea consecuencia del tratamiento con la sustancia o producto objeto del ensayo y/o de las medidas terapéuticas y/o diagnósticas que hayan de tomarse para la realización del mismo.**
- 4. Se considerarán causas de exoneración de la responsabilidad establecida en el párrafo anterior la fuerza mayor y la culpa exclusiva del sujeto sometido al ensayo clínico, cuando éste desoiga las advertencias e instrucciones que reciba del investigador principal o sus colaboradores y/o del promotor, exponiéndose así a un riesgo agravado que de lo contrario no habría existido. Ni la autorización administrativa ni el informe del Comité Ético de Investigación clínica les eximirán de responsabilidad.**
- 5. Se presume, salvo prueba en contrario, que los daños que afecten a la salud de la persona sujeta al ensayo, durante la realización del mismo y en el año siguiente a la terminación del tratamiento, se han producido como consecuencia del ensayo. Sin embargo, una vez concluido el año, el sujeto del ensayo está obligado a probar el nexo entre el ensayo y el daño producido.**
- 6. A los efectos del régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, se considerará objeto de resarcimiento todos los gastos derivados del menoscabo en la salud de sujeto sometido al ensayo así como los perjuicios económicos que de dicho menoscabo directamente se deriven, siempre que éste sea consecuencia del sometimiento al ensayo clínico. No será objeto de resarcimiento bajo el régimen de responsabilidad previsto en el presente artículo, el daño que en su salud sufra el sujeto sometido al ensayo cuando éste sea inherente a la patología objeto de estudio, o se incluya dentro de los efectos secundarios propios de la medicación prescrita para dicha patología, así como el daño que se derive del agravamiento de la misma como consecuencia de la ineficacia del tratamiento.**

7. El límite máximo de la responsabilidad regulada en el presente artículo será de 30 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico en concepto de indemnización a tanto alzado. En caso de que el daño sufrido resulte en cualquier tipo de incapacidad permanente, la indemnización a tanto alzado podrá convertirse en una renta anual constante o creciente cuyo límite máximo inicial será de 3 millones de pesetas por sujeto sometido a ensayo clínico. Se habilita al Ministro de Sanidad y Consumo para revisar los límites anteriormente establecidos.

#### **Artículo 14. Promotor**

1. Es promotor del ensayo clínico la persona física o jurídica que tiene interés en su realización, firma las solicitudes de autorización dirigidas al CEIC y a la DGFPs y se responsabiliza de él, incluyendo su organización, comienzo y financiación.

2. Las responsabilidades del promotor son las siguientes :

2.1. Establecer unos Procedimientos Normalizados de Trabajo.

2.2. Firmar junto con el investigador el protocolo y cualquier modificación del mismo.

2.3. Seleccionar al investigador más adecuado según su calificación y medios disponibles y asegurarse de que éste llevará a cabo el estudio tal como está especificado en el protocolo.

2.4. Proporcionar toda la información básica y clínica disponible del producto en investigación y actualizar la misma a lo largo del ensayo.

2.5. Solicitar la aprobación del ensayo por parte del CEIC y de la DGFPs e informarles o solicitar su autorización, según proceda y sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas, en caso de modificaciones, violaciones del protocolo o interrupción del ensayo y las razones para ello.

2.6. Suministrar el/los medicamento/s que se van a investigar, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas. También es responsable de la conservación de muestras y sus protocolos de fabricación y control, del registro de las muestras entregadas y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.

2.7. Designar el/los monitores que vigilarán la marcha del ensayo.

2.8. Comunicar a las Autoridades Sanitarias y a los CEIC involucrados en el ensayo:

a) los acontecimientos adversos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación, ocurridos dentro o fuera de España.

b) cualquier información derivada de estudios realizados en animales, que sugiera un

riesgo significativo para los seres humanos, incluyendo cualquier hallazgo de teratogenicidad o carcinogenicidad. El promotor junto con el investigador tomarán las medidas necesarias para la protección de los sujetos del ensayo.

2.9. Proporcionar al investigador y al CEIC cuando proceda, cualquier información de importancia inmediata a la que tenga acceso durante el ensayo.

2.10. Proporcionar compensación económica a los sujetos en caso de lesión o muerte relacionadas con el ensayo. Proporcionar al investigador cobertura legal y económica en estos casos excepto cuando la lesión sea consecuencia de negligencia o mala práctica del investigador.

2.11. Acordar con el investigador las responsabilidades en cuanto a procesamiento de datos, elaboración de informes y publicación de resultados. En cualquier caso, el promotor es responsable de elaborar los informes finales o parciales del ensayo y comunicarlos a la DGFP.

## **Artículo 15. Monitor**

1. Es monitor del ensayo clínico el profesional capacitado con la necesaria competencia clínica elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal cuando éstos no concurren en la misma persona.

2. Las responsabilidades del monitor son las siguientes:

2.1. Trabajar de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Trabajo del promotor, visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo, garantizar que los datos son registrados de forma correcta y completa así como asegurarse de que se ha obtenido el consentimiento informado de todos los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.

2.2. Cerciorarse de que los investigadores y el centro donde se realizará la investigación son adecuados para este propósito.

2.3. Asegurarse de que tanto el investigador principal como sus colaboradores han sido informados adecuadamente y garantizar en todo momento una comunicación rápida entre investigador y promotor.

2.4. Comprobar que el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación es seguro y adecuado.

2.5. Remitir al promotor informes de las visitas de monitorización y de todos los contactos relevantes con el investigador.



## **Artículo 16. Investigador**

1. El investigador principal es quien dirige la realización práctica del ensayo y firma junto con el promotor la solicitud, corresponsabilizándose con él. La condición de promotor y la de investigador principal pueden concurrir en la misma persona física.
2. Solamente podrá actuar como investigador principal un profesional sanitario suficientemente calificado para evaluar la respuesta a la sustancia o medicamento objeto de estudio, con experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y con reconocidos criterios de ética e integridad profesional.
3. En todo caso, los ensayos clínicos en humanos deberán realizarse bajo la vigilancia de un médico con la necesaria competencia clínica.
4. Son responsabilidades del investigador:
  - 4.1. Estar de acuerdo y firmar junto con el promotor el protocolo del ensayo.
  - 4.2. Conocer a fondo las propiedades de los medicamentos.
  - 4.3. Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el ensayo.
  - 4.4. Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
  - 4.5. Notificar inmediatamente los acontecimientos adversos graves o inesperados al promotor.
  - 4.6. Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del ensayo.
  - 4.7. Informar regularmente al CEIC de la marcha del ensayo
  - 4.8. Corresponsabilizarse con el promotor de la elaboración del informe final del ensayo, dando su acuerdo al mismo con su firma.

## **Artículo 17. Normas de Buena Práctica Clínica**

1. Son aquellas normas según las cuales los ensayos clínicos son diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos, la integridad y la confidencialidad de los sujetos.
2. Las normas de Buena Práctica Clínica señalan las responsabilidades de los diferentes implicados en cada una de las fases de planificación y ejecución de un ensayo clínico y obligan a la existencia de unos procedimientos preestablecidos por escrito que se apliquen de forma sistemática en la organización, dirección, recogida de datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (Procedimientos Normalizados de Trabajo).

## **Artículo 18. Muestras para investigación clínica**

1. Las muestras de medicamentos o productos en fase de investigación clínica para utilización en ensayos clínicos deben ser proporcionadas gratuitamente por el promotor. En situaciones especiales, podrán autorizarse ensayos en los que se contemplen otras vías de suministro. Todas las muestras sobrantes deberán ser devueltas al promotor una vez finalizado el período de tratamiento del ensayo clínico.

2. El Director Técnico responsable de las muestras de un ensayo clínico garantizará la fabricación y adecuada calidad de las mismas según las normas de correcta fabricación. En caso de que las muestras sean productos de importación, avalará la calidad de las mismas, debiendo para ello adoptar las comprobaciones y controles adecuados. Asimismo, remitirá a las Autoridades Competentes muestras de los productos que serán utilizados en el ensayo clínico cuando le sean solicitadas.

3. Las muestras para un ensayo clínico irán envasadas y acondicionadas convenientemente. Su etiquetado o rotulación permitirá, en cualquier momento, su perfecta identificación. En la etiqueta constarán como mínimo los siguientes datos:

Código del protocolo

Número de unidades y forma galénica

Vía de administración

Nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora

Nombre del Director Técnico responsable

Nº de Lote

Fecha de caducidad, si la hubiera

Condiciones especiales de conservación, si las hubiera

La inscripción "Muestra para investigación clínica"

En los ensayos de carácter doble ciego, el número de lote, el nombre y dirección de la entidad farmacéutica elaboradora y el nombre del técnico responsable de las muestras, no se incluirán en la etiqueta, sino en el documento que contenga la identificación del tratamiento, con el fin de no romper la igualdad entre las muestras. Con este mismo fin, cuando difieran las fechas de caducidad o las condiciones de conservación de los productos en comparación, figurará en las etiquetas la más restrictiva de ellas.

4. La distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del Servicio de Farmacia del Hospital donde se realice la investigación. Dichos servicios acusarán recibo por escrito de la entrega de los productos y se responsabilizarán de su correcta conservación y dispensación; asimismo, controlarán la medicación sobrante al final del ensayo. Si el ensayo se realiza en el medio extrahospitalario las obligaciones fijadas en este punto serán asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria, o en caso de no existir, por los Servicios de Farmacia de los Hospitales de referencia y de forma extraordinaria, por el investigador responsable del ensayo.

5. El promotor conservará en el archivo principal del ensayo los protocolos de fabricación y control de los lotes de productos fabricados para el ensayo clínico. Asimismo las muestras de cada lote se conservarán hasta doce meses después de la fecha de caducidad.

## **Artículo 19. Acontecimientos adversos**

### **1. Definiciones:**

a) Acontecimiento adverso: Es cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un ensayo clínico, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

b) Acontecimiento adverso grave: Es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

c) Acontecimiento adverso inesperado: Es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el manual del investigador.

2. El investigador es el responsable de notificar de forma inmediata al promotor del estudio los acontecimientos adversos graves o inesperados. El promotor deberá notificar a la DGFP y a los CEIC involucrados en el ensayo los acontecimientos graves e inesperados que puedan estar relacionados con los tratamientos en investigación, que hayan ocurrido tanto en España como en otros países, en el formulario de notificación recogido en el anexo 8 en los plazos que se establezcan, sin perjuicio de la comunicación a las Comunidades Autónomas. Los acontecimientos adversos graves esperados, los no graves y aquellos que se consideren no relacionados con los tratamientos en estudio deberán ser incluidos de forma tabulada en el informe anual y/o final del ensayo clínico.

## **Artículo 20. Aspectos económicos**

1. Todos los aspectos económicos relacionados con el ensayo clínico quedarán reflejados en un contrato entre cada Centro donde se vaya a realizar el ensayo y el promotor. Las Administraciones Sanitarias competentes para cada Servicio de Salud especificarán los requisitos comunes y condiciones de financiación y el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud podrá acordar los principios generales de coordinación.

2. En el contrato constará el presupuesto inicial del ensayo especificando los costes indirectos que aplicará el Centro así como los costes directos extraordinarios, considerando como tales aquellos gastos ajenos a los que hubiera habido si el sujeto no hubiera participado en el ensayo, como análisis y exploraciones complementarias añadidas, cambios en la duración de la atención a los enfermos, reembolso por gastos a los pacientes, compra de aparatos y compensación para los sujetos del ensayo e investigadores. También deberán constar los términos y plazos de los pagos así como cualquier otra responsabilidad subsidiaria que

contraigan ambas partes.

3. Los CEIC podrán conocer el presupuesto del ensayo y deberán evaluar algunos de los contenidos de los presupuestos tales como las compensaciones para los sujetos participantes en el ensayo.

## **Artículo 21. Archivo de la documentación del ensayo**

1. El promotor del ensayo es responsable del archivo de la documentación del ensayo.

2. El investigador se ocupará de que los códigos de identificación de los sujetos se conserven durante al menos 15 años después de concluido o interrumpido el ensayo.

3. Las historias clínicas de los pacientes y demás datos originales deberán conservarse el máximo período de tiempo que permita el hospital, la institución o la consulta privada donde se haya realizado el ensayo, pero en cualquier caso durante al menos 15 años.

4. El promotor o el propietario de los datos conservará toda la restante documentación relativa al ensayo durante el período de validez del medicamento. Estos documentos incluirán:

- el protocolo, incluyendo su justificación, objetivos, diseño estadístico y metodología del ensayo, con las condiciones en las que se efectue y gestione así como los pormenores de los productos de investigación que se empleen;
- los Procedimientos Normalizados de Trabajo;
- todos los informes escritos sobre el protocolo y los procedimientos;
- el manual del investigador;
- el cuaderno de recogida de datos de cada sujeto;
- el informe final;
- el/los certificado/s de auditoría, cuando proceda.

5. El promotor o el propietario subsiguiente conservará el informe final hasta pasados cinco años tras haberse agotado el plazo de validez del medicamento.

6. *Deberá documentarse todo cambio que se produzca en la posesión de los datos.*

7. Todos los datos y documentos deberán ponerse a disposición de las Autoridades competentes, si éstas así lo solicitan.

## **Artículo 22. Publicaciones**

1. La publicación de los ensayos clínicos autorizados se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica que los informó.

2. Cuando se hagan públicos estudios y trabajos de investigación sobre medicamentos dirigidos a la comunidad científica, se harán constar los fondos obtenidos por el autor por o

para su realización y la fuente de financiación.

3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los sujetos participantes en el ensayo.
4. Los resultados o conclusiones de los ensayos clínicos deberán comunicarse prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se darán a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos de eficacia todavía no determinada o exagerar ésta.
5. La publicidad de productos en fase de investigación clínica está absolutamente prohibida, tal como se recoge en la Ley 34/1988, General de Publicidad.

### **Artículo 23. Uso compasivo**

1. Se entiende como uso compasivo la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de productos en fase de investigación clínica, o también, la utilización de especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, considera indispensable su utilización.
2. Para utilizar un medicamento bajo las condiciones de uso compasivo se requerirá el consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del Centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la DGFPS para cada caso concreto.
3. El médico responsable comunicará a la DGFPS los resultados del tratamiento así como los acontecimientos adversos que puedan ser debidos al mismo, sin perjuicio de la comunicación de reacciones adversas a las Comunidades Autónomas.

## **TITULO SEGUNDO**

### **DE LA INTERVENCION ADMINISTRATIVA SOBRE ENSAYOS CLINICOS CON MEDICAMENTOS**

#### **Artículo 24. Autorización de ensayos clínicos**

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 65 de la Ley del Medicamento, los ensayos clínicos con sustancias o medicamentos, deberán contar, para ser realizados en territorio nacional, con la autorización de la DGFPs además del informe favorable del correspondiente Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.
2. Toda solicitud de autorización de un ensayo clínico deberá ser formulada por el promotor del estudio (o representante autorizado) mediante una instancia dirigida al Director General de Farmacia y Productos Sanitarios de acuerdo con el modelo que figura en el anexo 2A de este Real Decreto.
3. La solicitud irá acompañada de la siguiente documentación:
  - Protocolo del ensayo (anexo 1)
  - Compromiso del de los investigadores (anexo 3)
  - Aprobación de la realización y seguimiento del ensayo por parte del(de) los Comité(s) Ético(s) de Investigación Clínica debidamente acreditado(s) según proceda (anexo 4)
  - Conformidad de la dirección del (de los) centro(s) en que se realizará el ensayo (dirección médica del hospital o director-gerente de atención primaria o en su caso dirección de la Institución sanitaria de que depende dicho centro (anexo 5)
4. La DGFPs comunicará al promotor y a las Comunidades Autónomas correspondientes, la recepción del ensayo y su posterior autorización expresa cuando proceda.

**Artículo 25.** Cuando el investigador sea a la vez el promotor que solicita la realización de un ensayo clínico con un preparado en trámite de registro o con un PEI solicitado o concedido, podrá hacer referencia a la documentación presentada por el promotor del PEI o solicitud de registro con una autorización expresa del mismo.

#### **Artículo 26. Autorización previa de ensayos clínicos.**

1. Serán sometidos a un régimen de autorización previa por la DGFPs:
  - a) El primer ensayo clínico con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica. Cuando la solicitud de autorización de dicho ensayo se realice conjuntamente con la solicitud de calificación de la sustancia en estudio como

producto de investigación clínica, la autorización del ensayo se producirá en unidad de acto con la calificación del producto.

b) El primer ensayo clínico de un promotor con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España, que se refiera a una nueva indicación terapéutica.

c) Ensayos clínicos sin interés terapéutico para el sujeto que no estén incluidos en el plan de investigación de un PEI autorizado excepto los ensayos de bioequivalencia con genéricos.

2. El régimen de autorización previa requiere la autorización explícita del ensayo por la DGFP, que tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del ensayo clínico, la DGFP dispondrá de un plazo de 60 días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o autorizar o denegar el ensayo clínico. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la DGFP dispondrá de 30 días para pronunciarse.

#### **Artículo 27. Autorización de ensayos clínicos bajo requisitos simplificados.**

1. Serán sometidos a este régimen de autorización:

a) Los ensayos clínicos con una sustancia calificada como producto en fase de investigación clínica en las indicaciones previstas en la autorización como PEI, una vez que se hubiere autorizado el primero de acuerdo con lo establecido en el artículo 26 del presente Real Decreto.

b) Ensayos clínicos con un principio activo contenido en una especialidad farmacéutica registrada en España que se refieran a una nueva indicación, cuando ya se haya autorizado para el mismo promotor algún ensayo clínico en esas condiciones.

c) Los ensayos clínicos con principios activos de especialidades farmacéuticas registradas en España que contemplen nuevas dosificaciones, nuevas combinaciones, o en general, condiciones de uso distintas de las autorizadas.

d) Los ensayos clínicos con especialidades farmacéuticas registradas en España que se refieran a las condiciones de uso que figuran en su autorización sanitaria.

e) Estudios de bioequivalencia con genéricos.

2. Los ensayos referidos en el punto anterior se entenderán autorizados transcurrido el plazo de 60 días naturales a partir de la fecha de entrada de la solicitud de autorización en el Ministerio de Sanidad y Consumo, excepto en aquellos casos en que la DGFPs formule objeciones, lo que comunicará al promotor y a las Comunidades Autónomas.

3. En los casos en que la DGFPs formule objeciones, ésta deberá autorizar o denegar explícitamente el ensayo en el plazo de 30 días contados a partir de la fecha de entrada de la última información solicitada.

**Artículo 28.** La autorización de un ensayo clínico fijará el plazo y las condiciones temporales de su realización. La prolongación de la validez de la autorización deberá ser solicitada y justificada por el promotor a la DGFPs.

#### **Artículo 29. Denegación de ensayos clínicos**

1. La DGFPs comunicará la denegación de un ensayo clínico, cuando proceda, mediante escrito motivado al promotor, quien podrá presentar alegaciones en los términos que establece la Ley de Procedimiento Administrativo.

2. La presentación de alegaciones dará lugar a la reconsideración de la denegación que será ratificada o rectificada procediendo en este último caso a la autorización del ensayo.

3. En caso de ratificar la denegación, ésta se comunicará al CEIC, a las Comunidades Autónomas y al promotor, el cual podrá interponer los recursos admisibles según el régimen general de la Ley de Procedimiento Administrativo.

#### **Artículo 30. Modificaciones a los protocolos de ensayos clínicos autorizados.**

1. Cualquier modificación de un protocolo de ensayo clínico previamente autorizado deberá ser notificada a los CEIC involucrados en el mismo y a la DGFPs.

2. Cuando la modificación sea relevante requerirá el informe favorable de los CEIC involucrados en el mismo y la autorización por parte de la DGFPs. Se consideran modificaciones relevantes aquellas que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes. La ampliación del número de centros inicialmente previstos necesitará autorización de la DGFPs.

3. La solicitud de autorización de cualquier cambio relevante en las condiciones del ensayo inicialmente previstas deberá ser debidamente justificada. Para ello se utilizará el modelo especificado en el anexo 2B acompañado de un resumen del protocolo (anexo 1) en el que se haya incluido la modificación propuesta, fechada y firmada por el promotor y el investigador, así como de la aprobación del correspondiente CEIC.



4. Las modificaciones se entenderán autorizadas si en un plazo de 30 días naturales la DGFPs no ha formulado objeciones a las mismas.

### **Artículo 31. Suspensión de un ensayo clínico autorizado**

1. La realización de un ensayo clínico deberá ser suspendida por petición justificada del promotor o por decisión de la DGFPs cuando se cumpla alguno de los siguientes supuestos previstos en el punto 5 del artículo 65 de la Ley del Medicamento:

- a) Si se viola la Ley.
- b) Si se alteran las condiciones de su autorización.
- c) No se cumplen los principios éticos recogidos en este Real Decreto.
- d) Para proteger a los sujetos del ensayo o.
- e) En defensa de la Salud Pública

2. Las Administraciones Sanitarias competentes, por propia iniciativa o a propuesta del CEIC correspondiente podrán realizar una suspensión cautelar del ensayo clínico cuando se cumpla alguno de los supuestos previstos en el punto anterior, comunicándolo de inmediato a la DGFPs.

Artículo 32. Una vez terminada la realización del ensayo el promotor enviará a la DGFPs el informe final sobre los resultados del mismo responsabilizándose con su firma junto con la del investigador de la veracidad de los datos reflejados en la comunicación y de su concordancia con los datos originales obtenidos. Cuando la duración del ensayo sea superior a un año, será necesario además que el promotor remita un informe anual sobre la marcha del mismo. En el caso de que la investigación no llegue a su fin, el promotor enviará a la DGFPs un informe que incluya los datos obtenidos hasta su suspensión y los motivos de ésta. Asimismo, notificará la finalización del ensayo al CEIC y a las Comunidades Autónomas.

### **Artículo 33. Importación de productos para ensayos clínicos**

La autorización para la importación de los productos a utilizar en ensayos clínicos será concedida en unidad de acto con la autorización del ensayo clínico y su período de validez será el mismo. El promotor deberá llevar un registro de los productos importados.

Artículo 34. Toda continuación de la administración de los productos en ensayo clínico una vez finalizado este, y en tanto no esté autorizado el medicamento para esas condiciones de uso, deberá regirse por las normas establecidas para el uso compasivo en el artículo 23 de este Real Decreto.

#### **Artículo 35. Autorización de un Producto en fase de investigación clínica (PEI)**

1. El promotor deberá solicitar la calificación de PEI cuando pretenda realizar investigación clínica con alguna entidad química o biológica que no sea principio activo de alguna especialidad farmacéutica registrada en España.
2. La solicitud de PEI se presentará de acuerdo con el contenido y formato especificados en el anexo 7.
3. Sólo se podrá iniciar el primer ensayo con un producto de los contemplados en el punto anterior cuando la DGFPs haya autorizado la calificación de PEI para las indicaciones solicitadas.
4. Dicha autorización tendrá lugar en los plazos siguientes: a partir del día de entrada de la solicitud de autorización del PEI, la DGFPs dispondrá de un plazo de 60 días naturales para hacer las comprobaciones y observaciones correspondientes, solicitar la información pertinente o conceder o denegar la calificación de PEI. A partir del día de entrada de la última información solicitada, la DGFPs dispondrá de 30 días para pronunciarse.
5. Los protocolos definitivos de ensayos clínicos contemplados en el plan de investigación que no se hayan presentado simultáneamente con la solicitud del PEI podrán adjuntarse con posterioridad. En cualquier caso la autorización de un PEI obliga al inicio en España de, al menos, un ensayo clínico de los previstos en el plan de investigación dentro del plazo de dos años naturales a partir de la fecha de autorización de un PEI.

#### **Artículo 36. Renovación de la calificación de PEI**

1. La autorización de un PEI debe ser renovada cada dos años hasta que se autorice la comercialización del producto, o por el contrario, quedará sin efecto.
2. Ante la solicitud de renovación, la DGFPs, a la vista del expediente y plan de investigación actualizados, de los informes finales de los ensayos realizados y de los informes de los ensayos en curso, podrá renovar la autorización de PEI o denegarla, en los plazos establecidos en el artículo 35.4 de este Real Decreto.

#### **Artículo 37. Suspensión de la calificación de un PEI**

La calificación de un PEI puede suspenderse por petición del promotor, si no se solicita la renovación a los dos años naturales de su autorización o por decisión motivada de la DGFPs si se cumple alguno de los supuestos del artículo 26 de la Ley del Medicamento que le sean aplicables o siempre que deje de estar justificada dicha calificación.

**Artículo 38. Autorización de centros para la realización de ensayos sin finalidad terapéutica**

1. Los ensayos clínicos sin interés terapéutico para los sujetos de la investigación sólo podrán ser realizados en centros de Investigación que autorice, para cada ensayo, el Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. A tal efecto, el responsable del centro o unidad de investigación deberá solicitar la oportuna autorización de la DGFPS, la cual recabará un informe, en su caso, de la Administración Sanitaria titular del centro, previo a la concesión de la autorización.

## **TITULO TERCERO**

### **DE LOS COMITES ETICOS DE INVESTIGACION CLINICA**

#### **Artículo 39. Acreditación de los Comités Éticos de Investigación Clínica**

1. Los Comités Éticos de Investigación Clínica deberán ser acreditados por la Autoridad Sanitaria competente en cada Comunidad Autónoma que habrá de comunicarlo al Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. El Ministerio de Sanidad y Consumo quedará encargado de la coordinación y establecimiento de criterios comunes para la acreditación de los Comités.
3. La acreditación del Comité deberá ser renovada periódicamente por la Autoridad Sanitaria competente según los procedimientos y plazos que ésta determine, debiendo comunicarlo a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Artículo 40.** El ámbito geográfico e institucional de actuación de cada Comité, así como el sistema de elección del Presidente, Secretario y miembros del Comité, será determinado por la Autoridad Sanitaria competente, que deberá comunicárselo a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

#### **Artículo 41. Requisitos mínimos para la acreditación de un Comité Ético de Investigación Clínica**

1. Estar formados como mínimo por siete miembros, de los cuales, dos, al menos, deben ser ajenos a las profesiones sanitarias, debiendo ser uno de ellos jurista.
2. Incluir médicos, entre ellos un farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital y algún miembro del personal de enfermería.
3. Garantía explícita, por parte del titular del Centro de que el Comité cuenta con los medios necesarios para poder realizar su cometido. Los requisitos mínimos a justificar serán : secretaría, archivo y presupuesto para atender los gastos derivados de su actividad. Por ello ni el CEIC ni ninguno de sus miembros podrán percibir directamente remuneración alguna por parte del promotor del ensayo.

## **Artículo 42. Funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica**

El CEIC ponderará los aspectos metodológicos, éticos y legales del protocolo propuesto, así como el balance de riesgos y beneficios. Para ello deberá :

1. Evaluar la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, su eficiencia científica (la posibilidad de alcanzar conclusiones válidas, con la menor exposición posible de sujetos) y la justificación de los riesgos y molestias previsibles, ponderadas en función de los beneficios esperados para los sujetos y la sociedad.
2. Evaluar la idoneidad del equipo investigador para el ensayo propuesto. Deberá tenerse en cuenta su experiencia y capacidad investigadora para llevar adelante el estudio, en función de sus obligaciones asistenciales y de los compromisos previamente adquiridos con otros protocolos de investigación.
3. Evaluar la información escrita sobre las características del ensayo que se dará a los posibles sujetos de la investigación, o en su defecto, a su representante legal, la forma en que dicha información será proporcionada y el tipo de consentimiento que va a obtenerse.
4. Comprobar la previsión de la compensación y tratamiento que se ofrecerá a los sujetos participantes en caso de lesión o muerte atribuible al ensayo clínico, y del seguro o indemnización para cubrir las responsabilidades especificadas en el artículo 13.2.
5. Conocer y evaluar el alcance de las compensaciones que se ofrecerán a los investigadores y a los sujetos de la investigación por su participación.
6. Realizar el seguimiento del ensayo clínico desde su inicio hasta la recepción del informe final.

## **Artículo 43. Normas generales de funcionamiento de los Comités Éticos de Investigación Clínica**

1. Sus miembros deberán respetar el principio de la confidencialidad, en lo que respecta a la documentación recibida para la evaluación del protocolo y la identidad de los pacientes.
2. Para que las decisiones sobre un protocolo concreto sean válidas, se requerirá la participación de como mínimo la mitad más uno de sus miembros, de los que, al menos, uno será ajeno a la profesión sanitaria.
3. En los casos que exista Comisión de Investigación o Comité de Ética Asistencial, será necesaria la presencia de, al menos, un miembro de cada una de ellas, para que la decisión del Comité Ético de Investigación Clínica sobre cada uno de los protocolos sea válida.
4. Cuando el Comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, deberá contar, además, con al menos

una persona experta en el procedimiento o tecnología a evaluar.

5. Cuando lo estime oportuno, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al Comité, que deberán respetar el principio de confidencialidad.

6. El investigador principal o colaboradores de un ensayo clínico, no podrán participar ni en la evaluación ni en el dictamen de su propio protocolo, aún cuando sean miembros del Comité.

7. Establecer un sistema que garantice que el protocolo aprobado por el CEIC, es idéntico al enviado a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y el mismo que finalmente se llevará a cabo.

8. Establecer un sistema de comunicación con los investigadores, que le permita conocer cuando se ha producido un acontecimiento adverso mortal, grave o inesperado.

9. Elaborar y seguir para su funcionamiento unos procedimientos de trabajo específicos, marcar una periodicidad de reunión y un tiempo máximo de respuesta. Estos procedimientos deberán hacerse públicos.

10. Cada reunión del Comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán los miembros asistentes. El acta deberá reflejar, explícitamente, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en el artículo 42 del presente Real Decreto.

11. El CEIC deberá seguir los procedimientos que las Autoridades competentes señalen en materia de comunicaciones a las Autoridades así como el resto de disposiciones que éstas desarrollen en cuanto a funcionamiento.

## **TITULO CUARTO**

### **DEL CUMPLIMIENTO DE LAS NORMAS DE BUENA PRACTICA CLINICA Y DE LAS INSPECCIONES DE BUENA PRACTICA CLINICA**

#### **Artículo 44. Cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica.**

- 1. En todos los ensayos clínicos con medicamentos deben seguirse las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).**
- 2. Según el artículo 65.7 de la Ley 25/1990 del Medicamento, las Administraciones Sanitarias velarán por el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica en el diseño, ejecución, análisis y comunicación de ensayos clínicos.**

#### **Artículo 45. Procedimientos Normalizados de Trabajo**

- 1. Las normas de Buena Práctica Clínica exigen la existencia de unos Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) que indiquen de forma detallada la conducta a seguir en cada uno de los aspectos relacionados con la organización, realización, recopilación de los datos, documentación y verificación de los ensayos clínicos (según anexo directiva 75/318/CEE) la planificación, ejecución, análisis y comunicación de un ensayo clínico. Es responsabilidad del promotor establecerlos y garantizar que su conocimiento y puesta en práctica sean obligados para todos aquellos que participan en un ensayo clínico, especialmente para el monitor del ensayo, antes de iniciar éste.**
- 2. Aquellos aspectos que, como mínimo, deben ser regulados por los Procedimientos Normalizados de Trabajo son los siguientes:**
  - Identificación y calificación del investigador principal y sus colaboradores, determinación de la idoneidad del centro donde se realice el estudio, del laboratorio que determine los datos biológicos y clínicos complementarios, y del Comité Ético de Investigación Clínica.**
  - Procedimientos de archivo de la documentación esencial del ensayo clínico: protocolo y enmiendas, cuadernos de recogida de datos e informes complementarios, notificación de acontecimientos adversos e informes de monitorización. Deberán definirse los tiempos de archivo, tanto en el centro del investigador como en el del promotor.**
  - Procedimientos de monitorización, incluyendo periodicidad mínima, correcciones posibles en el cuaderno de recogida de datos y verificación de los datos originales**
  - Regulación de los procedimientos de suministro de medicación en estudio, registro de dispensación a los sujetos del ensayo y destino de ésta.**

- Procedimiento de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.
- Procedimiento para proporcionar la información adecuada al sujeto del ensayo y comprobar que éste ha otorgado su consentimiento informado para participar en el ensayo.

3. Cada uno de los aspectos aquí reseñados, deberá adaptarse a lo establecido en las "Normas de Buena Práctica Clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea" elaboradas por la Comisión de las Comunidades Europeas, así como a posteriores revisiones de estas normas.

#### **Artículo 46. Inspecciones por las Autoridades Sanitarias.**

1. Las Administraciones Sanitarias tendrán facultades inspectoras en materia de ensayos clínicos, pudiendo investigar incluso las historias clínicas individuales de los sujetos del ensayo, guardando siempre su carácter confidencial.

2. Con objeto de verificar la observancia de las normas de Buena Práctica Clínica, las Comunidades Autónomas competentes realizarán inspecciones a los CEIC, al centro de investigación o al promotor, sea por iniciativa propia o a petición de la DGFP y sin perjuicio de lo previsto en el apartado 3 de este artículo.

3. Corresponden a la Administración del Estado las funciones de inspección en los siguientes casos:

a) Cuando se trate de las actuaciones necesarias para las oportunas autorizaciones o registros que, de acuerdo con la Ley 25/1990 del Medicamento, corresponden a la Administración del Estado.

b) En todo caso, cuando se trate de inspecciones a realizar en el territorio de las Comunidades Autónomas que no tengan competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos.

c) Cuando se trate de medicamentos o productos destinados al comercio exterior o cuya utilización pudiera afectar a la seguridad pública.

4. La Administración del Estado podrá establecer procedimientos mínimos que deben cumplirse en estas inspecciones y podrá suscribir convenios de colaboración con las Comunidades Autónomas a los efectos de que éstas lleven a cabo las inspecciones previstas en el apartado anterior.

#### **Artículo 47. Acreditación de los Inspectores.**

Dadas las características peculiares de las inspecciones de ensayos clínicos, los inspectores deberán estar específicamente calificados para ello por la Autoridad Sanitaria competente en cada caso.



#### **Artículo 48. Procedimiento de las Inspecciones**

- 1. Las inspecciones de ensayos clínicos deberán realizarse siempre previa notificación al promotor, al investigador, y al Comité Ético de Investigación Clínica con al menos una semana de antelación.**
- 2. Las inspecciones podrán ser realizadas durante el curso del ensayo o bien después de su finalización.**
- 3. Una vez realizada la inspección, sus resultados deben ser comunicados por la Autoridad Sanitaria responsable al promotor, al investigador, y al Comité Ético de Investigación Clínica, en un plazo de 30 días.**
- 4. Como consecuencia de la inspección, la Autoridad Sanitaria responsable deberá proceder a la interrupción cautelar del ensayo clínico, si se produce alguno de los supuestos previstos en el artículo 31 de este Real Decreto.**
- 5. Las consecuencias administrativas que pudieran derivarse de la inspección, deberán ajustarse a lo establecido en el Título IX sobre régimen sancionador de la Ley 25/1990 del Medicamento. Cuando se esume que las anomalías detectadas afectan a la credibilidad de los datos obtenidos, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios invalidará éstos**

### DISPOSICIONES ADICIONALES

- PRIMERA** Los ensayos clínicos con productos sanitarios deberán regirse por los principios recogidos en el título primero sobre consideraciones generales y principios básicos y en el título tercero de los Comités Éticos de Investigación Clínica, siempre que les sean aplicables.
- SEGUNDA** Se habilita a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para modificar el contenido de los anexos del presente Real Decreto mediante Orden Ministerial.

### DISPOSICION DEROGATORIA

Quedan derogadas las siguientes disposiciones:

- a) Real Decreto 944/1978 de 14 de abril por el que se regulan los ensayos clínicos de productos farmacéuticos y preparados medicinales.
- b) La modificación de este Real Decreto contemplada en el artículo 4º del Real Decreto 424/1988 de 29 de abril.
- c) Orden Ministerial de 3 de agosto de 1982 por la que se desarrolla el Real Decreto 944/1978 sobre ensayos clínicos en humanos.

### DISPOSICION FINAL

El presente Real Decreto entrará en vigor un año después de su aprobación.

## ANEXO 1

### ESTRUCTURACION Y CONTENIDO DE UN PROTOCOLO DE ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS

#### 1.- Resumen

Se presentará al principio del protocolo y de acuerdo con el siguiente contenido y formato:

0.- Tipo de solicitud. Se hará referencia a uno de los siguientes supuestos:

- Primer ensayo clínico de un PEI autorizado o en trámite
- Ensayo clínico posterior al primero autorizado con un PEI indicando el código de éste
- Primer ensayo clínico en una nueva indicación
- Ensayo clínico en una nueva indicación con ensayo clínico previamente autorizado en esa condición, indicando el N° de ese ensayo
- Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica en nuevas condiciones de uso
- Ensayo clínico con una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso autorizadas
- Modificación de ensayo autorizado
- Solicitud de anulación

- 1.- Identificación del promotor
- 2.- Título del EC
- 3.- Código del protocolo
- 4.- Investigador(es) principal(es). Dirección de su(s) centro(s) de trabajo
- 5.- Centros en los que se prevé realizar el ensayo
- 6.- CEIC que han autorizado el ensayo
- 7.- Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización
- 8.- Fármaco experimental y control: dosis, forma farmacéutica, vía de administración, grupo terapéutico
- 9.- Fase del EC
- 10.- Objetivo principal (eficacia, seguridad, farmacocinética, búsqueda de dosis, etc.)
- 11.- Diseño (aleatorizado, controlado, doble ciego,...)
- 12.- Enfermedad o trastorno en estudio
- 13.- Variable principal de valoración
- 14.- Población en estudio y n° total de pacientes
- 15.- Duración del tratamiento
- 16.- Calendario y fecha prevista de finalización

#### 2.- Indice

### 3.- Información general

#### A.- IDENTIFICACION DEL ENSAYO

A1.- *Código.* Clave de 15 caracteres como máximo, en la que el último de ellos se refiera a la versión del protocolo. Dicha clave, asignada por el promotor, será específica para cada ensayo. Los caracteres podrán ser letras, números o cualquier signo de una máquina de escribir con teclado español.

A2.- *Título.*

#### B.- TIPO DE ENSAYO CLINICO

Indicar:

- a) Si se refiere a un PEI ( identificando éste y si procede, el código del primer protocolo de dicho PEI).
- b) si se refiere a una nueva indicación con un producto contenido en una especialidad farmacéutica,
- c) si se refiere a una especialidad farmacéutica en otras condiciones de uso diferentes a las de su autorización, o
- d) si se refiere a una especialidad farmacéutica en las condiciones de uso especificadas en su autorización sanitaria.

#### C.- DESCRIPCION DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO (EXPERIMENTAL Y CONTROL)

- Denominación genérica, nombre comercial y países en que está comercializado cuando proceda.
- Composición cuantitativa y cualitativa de los mismos, indicando los principios activos y aquellos excipientes que sea obligado especificar en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas.
- Forma farmacéutica.
- Características organolépticas cuando se utilice algún procedimiento de enmascaramiento.
- Entidades elaboradoras de las muestras.

#### D.- DATOS RELATIVOS AL PROMOTOR

- Nombre, dirección, teléfono, y telefax o télex si lo hubiera. En el caso de que el promotor esté ubicado fuera de España, nombre dirección, teléfono y telefax o telex si lo hubiera del responsable autorizado en España.

#### E.- DIRECTOR TECNICO RESPONSABLE DE LA ELABORACION/CONTROL DE LAS MUESTRAS

#### F.- IDENTIFICACION DEL MONITOR

#### G.- DATOS DE LOS INVESTIGADORES DEL ENSAYO

Especificar el investigador principal y colaboradores incluyendo su lugar de trabajo en cada centro.

## H.- CENTROS EN QUE SE REALIZARA EL ENSAYO

Identificar el CEIC que ha informado favorablemente la realización del ensayo en cada centro. Indicar también los centros internacionales si procede.

## I.- DURACION PREVISTA DEL ENSAYO

### 4.- Justificación y objetivos

- Justificar la realización del ensayo en base a toda la información relevante y específica de que se disponga. (Incluir tanto referencias bibliográficas como datos no publicados).
- En base a dicha justificación, concretar el (los) objetivo(s) del ensayo diferenciando cuando proceda el principal de los secundarios.

### 5.- Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo

- Fase de desarrollo (indicar si es un estudio piloto).
- Descripción detallada del proceso de aleatorización (procedimiento, consideraciones prácticas...).
- Tipo de control (placebo u otros) y diseño (cruzado, paralelo...).
- Técnicas de enmascaramiento. Medidas que se adoptarán para el mantenimiento del carácter ciego del estudio, situaciones en que puede romperse y forma de proceder en estos casos, etc.
- Periodos de preinclusión y/o lavado, seguimiento, etc.

### 6.- Selección de los sujetos

- Criterios de inclusión y exclusión.
- Criterios diagnósticos para las patologías en estudio (si es posible reconocidos a nivel internacional).
- N° de sujetos previstos (total y por centros si procede) y justificación del mismo. Indicar el método de cálculo para determinar el tamaño de la muestra y los datos empleados para ello.
- Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas y los abandonos.
- Tratamiento de las pérdidas prerrandomización.
- Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del n° de pacientes disponibles.

### 7.- Descripción del tratamiento

- Descripción de las dosis, intervalo, vía y forma de administración y duración del (de los) tratamientos del ensayo.
- Criterios para la modificación de pautas a lo largo del ensayo (tanto en los estudios de búsqueda de dosis, como en los de tolerancia o en casos de reacciones adversas y/o toxicidad..).
- Tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos.

- Especificación de "medicación de rescate" en los casos en que proceda.
- Normas especiales de manejo de los fármacos en estudio.
- En caso de tratamientos no permitidos, especificar el periodo de tiempo mínimo transcurrido desde su suspensión hasta que el sujeto pueda ser incluido en el estudio.
- Medidas para valorar el cumplimiento.

#### 8.- Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta

- Especificar la variable principal de evaluación (preferentemente objetiva, y la más relevante desde el punto de vista clínico) y aquellas otras que se consideren secundarias.
- Desarrollo del ensayo en el que se indicará el número y tiempo de las visitas durante el mismo especificando las pruebas o exploraciones que se realizarán para la valoración de la respuesta.
- Descripción de los métodos (radiológicos, de laboratorio etc.) utilizados para la valoración de la respuesta y control de calidad de los mismos. Pueden ir incluidos en un anexo.

#### 9.- Acontecimientos adversos

- Indicar la información mínima que se deberá especificar para los acontecimientos adversos que ocurran a un sujeto durante el ensayo (descripción, gravedad, duración, secuencia temporal, método de detección, tratamiento administrado en su caso, causas alternativas o factores predisponentes,...).
- Indicar criterios de imputabilidad que se van a utilizar.
- Indicar los procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados.
- Se incluirá un modelo de hoja de notificación de acontecimientos adversos a las Autoridades Sanitarias (anexo 8)

#### 10.- Aspectos éticos

- Consideraciones generales: aceptación de las normas nacionales e internacionales al respecto (versión actual de la declaración de Helsinki, etc.).
- Información que será proporcionada a los sujetos y tipo de consentimiento que será solicitado en el ensayo (anexo 6).
- Especificar quienes tendrán acceso a los datos de los voluntarios en aras a garantizar su confidencialidad.
- Contenidos del presupuesto del ensayo (compensación para los sujetos del ensayo, investigadores, etc....) que deban ser comunicados al CEIC correspondiente.
- Garantía de la existencia de una póliza de seguro o indemnización suscrita y características de la misma. (Puede incluirse en un anexo).

## 11.- Consideraciones prácticas

- Especificar las responsabilidades de todos los participantes en el ensayo.
- Especificar las condiciones de archivo de datos, su manejo y procesamiento, correcciones....
- Identificación de muestras para investigación clínica y responsables de su suministro y conservación. Etiquetado de las mismas.
- Condiciones de publicación.

## 12.- Análisis estadístico

- Especificar las pruebas estadísticas que se prevé utilizar en el análisis de los resultados, especialmente en lo que a la variable de valoración principal se refiere.
- Indicar si está prevista la realización de análisis intermedios, especificando cuales serian los criterios que determinarían la finalización del ensayo.
- Indicar donde se realizará dicho análisis.

### ANEXO I Cuaderno de recogida de datos

Específico para cada ensayo clínico.

### ANEXO II Manual del investigador

Versión actualizada de la información preclínica y clínica relevante para el ensayo sobre los productos en estudio.

### ANEXO III Procedimientos Normalizados de Trabajo

- Deberán contemplarse al menos los Procedimientos Normalizados de Trabajo referentes a los puntos incluidos en el artículo 54 de este Real Decreto.
  - Programa de auditorías internas si existieran.
- Este apartado será imprescindible en aquellos ensayos cuyos resultados pretendan ser utilizados como soporte para registro de una especialidad farmacéutica o modificaciones de las condiciones de una autorización previa.

### ANEXO IV Memoria analítica de las muestras a utilizar

Deberá presentarse siempre a la DGFP, excepto cuando los productos sean especialidad farmacéutica en nuestro país y/o tengan la calificación de PEI.

ANEXO 2A  
SOLICITUD DE ENSAYO CLINICO CON MEDICAMENTOS

ILMO. SR.:

D.....(nombre y apellidos del promotor)...., .... (relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor).....

EXPONE

Que desea llevar a cabo el estudio ..... (título).....

Que el ensayo clínico será realizado en el Servicio de .....  
del Hospital/Centro..... por ..... (nombre y apellidos)....  
.....como investigador/a principal.

Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado respetando la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España y siguiendo las normas éticas internacionalmente aceptadas (Helsinki/Tokio y otras).

Por lo expuesto,

SOLICITA DE V.I.:

Le sea autorizada la realización de este ensayo por el procedimiento (1):

☐ SIMPLIFICADO

- ☐ - ENSAYO CLINICO POSTERIOR AL PRIMERO AUTORIZADO CON UN PEI (indicar código)
- ☐ - ENSAYO CLINICO EN UNA NUEVA INDICACION CON ENSAYO CLINICO PREVIAMENTE AUTORIZADO EN ESA CONDICION (indicar el número de éste último)
- ☐ - ENSAYO CLINICO CON UN PRINCIPIO ACTIVO DE UNA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA EN NUEVAS CONDICIONES DE USO
- ☐ - ENSAYO CLINICO CON UNA ESPECIALIDAD FARMACEUTICA EN LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS
- ☐ - ENSAYO DE BIOEQUIVALENCIA CON GENERICOS

☐ AUTORIZACION PREVIA

- ☐ - PRIMER ENSAYO CLINICO DE UN PEI AUTORIZADO O EN TRAMITE
- ☐ - PRIMER ENSAYO CLINICO EN UNA NUEVA INDICACION
- ☐ - OTROS

para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

- Protocolo del ensayo
- Compromiso del investigador
- Aprobación de la realización del ensayo por parte del CEIC
- Conformidad del Director del Centro

Firmado :

D/Dña .....

En ..... a ..... de ..... de .....

ILMO. SR. DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

(1) Señálese lo que proceda



ANEXO 2B

MODIFICACION/ANULACION DE ENSAYO CLINICO AUTORIZADO CON MEDICAMENTOS

ILMO. SR.:

D.....(nombre y apellidos del promotor)...., .... (relación con la entidad promotora, nombre y dirección social del promotor).....

EXPONE

Que desea solicitar le sea(n) autorizada(s) la(s) modificación(es)/anulación (1) del estudio .....(título y código).....

Que dicha(s) modificación(es)/anulación (1) se solicita(n) por .....

.....(justificar el motivo de la petición).....

Que la(s) modificación(es) solicitada(s) se refiere(n) a .....(especificar).....

SOLICITA DE V.I.:

Le sea(n) autorizada(s) la(s) modificación(es)/anulación (1) anteriormente referida(s), para lo cual se adjunta la siguiente documentación:

- Resumen del protocolo según el formato reglamentario
- Aprobación del CEIC (2)

.....  
Fecha y firma del promotor

.....  
Fecha y firma del investigador principal

ILMO. SR. DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

- (1) Táchese lo que no proceda
- (2) Sólo es necesario cuando se soliciten modificaciones relevantes

### ANEXO 3

#### COMPROMISO DEL INVESTIGADOR

D.....

Hace constar:

Que conoce y acepta participar como investigador/a principal en el ensayo clínico código de protocolo ....., titulado.....  
.....  
.....  
.....

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Que respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que dicho ensayo se llevará a cabo contando con la colaboración de.....  
.....  
..... como investigadores/as colaboradores/as.

En .....a.....de.....de.....

Firmado:

Firmado:

D/Dña.....  
Investigador principal

D/Dña.....  
Investigadores colaboradores (si procede)

ANEXO 4

APROBACION DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA

D/Dña.....Secretario/a  
del Comité Etico de Investigación Clínica de.....  
.....

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor .....  
..... para que se realice el ensayo clínico  
código de protocolo ....., titulado.....  
.....  
.....  
.....  
con los medicamentos.....  
.....  
y considera que :

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en  
relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos  
y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados  
para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento  
informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que  
pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con  
el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el  
Centro.....por.....  
.....  
.....como  
investigador principal.

Lo que firmo en .....a.....de.....de.....

Firmado:

D/Dña.....

ANEXO 5

CONFORMIDAD DE LA DIRECCION DEL CENTRO

D/Dña.....Director/a del  
Hospital/Centro.....  
y vista la autorización del Comité Etico de Investigación Clínica

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el promotor.....  
..... para que sea realizado en este Centro el  
ensayo clínico código de protocolo ....., titulado.....  
.....  
.....  
.....con los  
medicamentos.....  
.....y que será realizado por.....  
.....  
..... como investigador/a principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en  
el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en .....a.....de.....de.....

Firmado:

D/Dña.....

## ANEXO 6

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### 1.- HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL POSIBLE PARTICIPANTE

Es el documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entregará al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo.

Contendrá información referente a los siguientes aspectos del ensayo clínico :

- objetivo
- metodología empleada
- tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo si procede
- beneficios esperados para él o la sociedad
- incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá,..)
- posibles acontecimientos adversos
- tratamientos alternativos disponibles
- carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento
- personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad
- modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley del Medicamento
- Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia

**ANEXO 6**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**2.- MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO**

TITULO DEL ENSAYO:.....

Yo, ...(nombre y apellidos).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con :...(nombre del investigador).....

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio :

cuando quiera  
sin tener que dar explicaciones  
sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Estoy de acuerdo en participar en el estudio

**FECHA**

**FIRMA DEL PARTICIPANTE**

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

## 3.- MODELO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

TITULO DEL ENSAYO:.....

Yo,... (nombre y apellidos).....  
 declaro bajo mi responsabilidad que :...(nombre del participante en el  
 ensayo).....

- Ha recibido la hoja de información sobre el estudio
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio
- Ha sido informado por :...(nombre del investigador).....

Comprende que su participación es voluntaria

Comprende que puede retirarse del estudio :

cuando quiera  
 sin tener que dar explicaciones  
 sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y ha expresado estar de acuerdo en participar en el estudio

FECHA

FIRMA DE LOS TESTIGOS

## ANEXO 6

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### 4.- MODELO DE CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

TITULO DEL ENSAYO:.....

Yo,... (nombre y apellidos).....,  
en calidad de ...(relación con el participante).....  
de ...(nombre del participante).....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- He hablado con :...(nombre del investigador).....

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puede retirarse del estudio :

cuando quiera  
sin tener que dar explicaciones  
sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a ...(nombre del participante).....  
toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y  
está de acuerdo en participar.

Y estoy de acuerdo con que ...(nombre del participante).....  
participe en este estudio.

FECHA

FIRMA DEL REPRESENTANTE



## ANEXO 7

### ESTRUCTURACION Y DOCUMENTACION DE UN PEI

#### A. EXPEDIENTE

##### I RESUMEN

##### 1.- Impreso de solicitud

-Identificación del promotor.

-Compromiso de realizar el plan de investigación tal y como se ha planteado, y siguiendo las normas éticas reconocidas a nivel internacional.

-Compromiso de respetar la normativa legal aplicable para los ensayos clínicos que se realicen en España.

-Firma del promotor o representante autorizado.

0.- Tipo de solicitud. Se hará referencia a alguno de los siguientes supuestos:

- Solicitud de PEI.
- Solicitud de ampliación del plan de investigación.
- Ampliación de información.
- Solicitud de renovación.
- Solicitud de anulación.

1.- Promotor (nombre, dirección, teléfono y telefax o telex). Cuando el promotor no esté ubicado en nuestro país, se indicarán además los datos del representante legalmente autorizado en España.

2.- Identificación del PEI en el caso de que haya sido solicitado y/o autorizado previamente. Número asignado por la DGFP.

3.- Nombre de los principios activos del producto (DCI, DOE, código de identificación del producto,...).

4.- Forma(s) farmacéutica(s) y vía(s) de administración.

5.- Indicación/es solicitada/s.

6.- Fase clínica de los ensayos previstos (I, II o III).

7.- Nombre y calificación de la persona responsable de la monitorización.

8.- Nombre y calificación de la persona responsable de evaluar la seguridad del producto.

##### 2.- Resumen de las características del producto

##### 3.- Informes de experto

##### II DOCUMENTACION QUIMICA FARMACEUTICA Y BIOLOGICA

##### III DOCUMENTACIÓN TOXICOLOGICA Y FARMACOLOGICA

##### IV DOCUMENTACION CLINICA

La documentación se estructurará de acuerdo con la Nota explicativa para solicitantes de autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano en la CEE y contendrá toda la información disponible en el momento de su presentación.

## B. PLAN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

1. Descripción del plan de investigación para al menos los dos años siguientes a la concesión del PEI. Razón de ser de los ensayos propuestos, haciendo referencia a los objetivos buscados; indicación o indicaciones que se estudiarán; ensayos clínicos que se realizarán en España y en total; calendario aproximado; diseño general que se seguirá en cada ensayo planteado; número aproximado de pacientes que serán sometidos a tratamiento; riesgos y reacciones adversas previsibles.
2. Calificación y requisitos que se exigirán a los investigadores que van a realizar los ensayos.
3. Identificación de la persona responsable de la monitorización de los ensayos que se plantean.
4. Protocolos de los ensayos clínicos a realizar en España, de acuerdo con el formato y contenido del anexo 1.  
Estos protocolos serán incorporados a la documentación a medida que se disponga de ellos o se presenten para su autorización.
5. Versión actualizada del manual del investigador

### NORMAS GENERALES DE PRESENTACION

Se deberá incluir un índice de toda la documentación presentada.  
La documentación se presentará en el idioma oficial del Estado, pudiendo presentarse en inglés las partes II, III y IV del expediente y el manual del investigador.

## **ANEXO 8**

|                                                                                                         |              |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|
| <b>NOTIFICACION DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS</b><br><br><b>PRODUCTO EN FASE DE INVESTIGACION CLINICA</b> | PROTOCOLO N° | N° NOTIFICACION (Laboratorio) |
|                                                                                                         | PACIENTE N°  | N° NOTIFICACION               |

### I. INFORMACION SOBRE EL ACONTECIMIENTO ADVERSO

|                           |          |                        |          |         |          |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |     |
|---------------------------|----------|------------------------|----------|---------|----------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1. INICIALES DEL PACIENTE | 1a. PAIS | 2. FECHA DE NACIMIENTO | 2a. EDAD | 3. SEXO | 3a. PESO | 4-6. INICIO | <b>8-10 CONSECUENCIAS</b><br><input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO<br><br><input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO<br><br><input type="checkbox"/> HOSPITALIZACION O PROLONGACION DE LA HOSPITALIZACION<br><br><input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA<br><br><input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO<br><br><input type="checkbox"/> RECUPERACION |     |     |
|                           |          | DIA                    | MES      | AÑO     |          |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | DIA | MES |

7. DESCRIPCION DEL ACONTECIMIENTO ADVERSO (incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio)

### II. INFORMACION DEL PRODUCTO EN INVESTIGACION

|                                          |                                                                          |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 14. NOMBRE                               | 20. ¿REMITIO EL ACONTECIMIENTO AL SUSPENDER LA MEDICACION?               |
| 15. DOSIS DIARIA                         | 16. VIA DE ADMINISTRACION                                                |
| 17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO                | 21. ¿REAPARECIO EL ACONTECIMIENTO AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACION? |
| 18. FECHAS DEL TRATAMIENTO (Desde/Hasta) | 19. DURACION DEL TRATAMIENTO                                             |

### III. HISTORIA CLINICA Y MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

|                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES Y FECHA DE ADMINISTRACION                                                              |
| 23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLINICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazo, enfermedades concomitantes, etc.) |

### IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

|                                        |                                          |
|----------------------------------------|------------------------------------------|
| 24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR   | 24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR |
| 24c. CODIGO DEL LABORATORIO (N° DGFPs) | 25a. TIPO DE INFORME                     |
| 24d. FECHA DEL INFORME                 | 25b. FECHA DE ENTRADA DGFPs              |
| 25c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA  | 25d. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO   |

## INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar los acontecimientos adversos mortales, graves o inesperados que ocurran durante el desarrollo del ensayo clínico.
2. Los acontecimientos adversos mortales o que entrañen riesgo vital (aquellos que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 72 horas; si no se dispusiera de toda la información, esta podrá completarse en el plazo de 15 días. Los demás acontecimientos adversos graves o los inesperados se comunicarán en el plazo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En esta información adicional podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el Técnico que informa.

## INSTRUCCIONES PARA RELLENAR CORRECTAMENTE ESTA HOJA

6. El número de protocolo es el código alfanumérico específico asignado por el promotor.  
El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio «N.º de notificación» que aparece sombreado.
1. Las iniciales del paciente (o del profesional sanitario que detectó la R.A.) seguirán las siguientes normas:  
 - - - - - primeras posiciones por la izquierda para las iniciales del primer y segundo nombre y las dos últimas - - - - - del primer y segundo apellido.  
 Poner un 0 en la primera posición si sólo se tiene un nombre, que se situará en la segunda posición. En caso de apellidos compuestos utilizar sólo las iniciales del primer componente del apellido compuesto. Ejemplo:  
 JLPG ..... José Luis Pérez González  
 JPG ..... José Pérez González  
 JLPR ..... José Luis Pérez-González y Rodríguez  
 JIPR ..... José Pérez-González y Rodríguez-Gómez  
 Al codificar apellidos, se prescindirá de preposiciones y artículos.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días, según convenga.
7. Se describirá el acontecimiento adverso en forma completa, indicando la fecha de finalización del mismo e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico.
14. Los productos en fase de investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DCI) o, en su defecto, por el código de investigación del producto. Se considera producto de investigación tanto el producto específicamente investigado como el control.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien «voluntario sano» en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio del acontecimiento adverso.

## **TEXTO 6**

Real Decreto de la Presidencia del Directorio Militar, por el que se dicta el Reglamento para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas (Gaceta de Madrid num 44, 13 de febrero de 1924).

sigencia, pues ha hecho llegar a acuerdos que es de esperar fortalezcan nuestra conjunta actuación, tanto en el difícil empeño de la civilización y protectorado de Maudslows como en la conciliación y pacto de intereses materiales que Nos es obligado salvaguardar, llegando a ello por concesiones e recíprocos beneficios.

Para todo esto y claro Yo de los sentimientos que os animan, habéis de contar, Señor Embajador, con Mi franca y leal disposición y con el apoyo más sincero de Mi Gobierno, quien, cual Yo, hace suyas cuantas esperanzas optimistas abrigáis al dar comienzo a vuestro elevado cometido, el que deseo sea largo, venturoso y de grato recuerdo.

Recibid, Señor Embajador, Mi cordial bienvenida; transmitid al Señor Presidente de la República Francesa Mi reconocimiento por su afectuoso saludo y sed, os encarezco, interprete de los votos que, con la Reina y la Real Familia, hago por la bienandanza de la Nación francesa.

Terminada esta ceremonia, e invitado por S. M. el Rey, pasó el Señor Embajador a las habitaciones de S. M. la Reina y a las de S. M. la Reina Doña María Cristina, con objeto de cumplimentar a las Augustas Personas, refiriéndose después con los honores correspondientes a su alta jerarquía, que le habían sido igualmente tributados a su ida a Palacio.

## PRESIDENCIA DEL DIRECTORIO MILITAR

### EXPOSICION

SESION: En el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas, aprobado por Real decreto de 8 de Marzo de 1910, se aspiraba a unificar toda la legislación fragmentaria y parcial relacionada con aquéllas, y a formar un cuerpo de doctrina que abarcara el conjunto de reglas a que debe obedecer la preparación y explotación de tan interesantes recursos terapéuticos.

En este sentido, ha satisfecho la citada disposición tan cumplidamente su objeto que, todo cuanto se legisle en lo sucesivo respecto a la materia, tendrá que fundamentarse en el espíritu y en la letra de la mayoría de sus preceptos.

Justo es, no obstante, consignar la vaguedad, imprecisión o confusión de alguno de ellos, que dando lugar a diversas interpretaciones, consultas y controversias ociosas, lejos de armonizar los intereses particulares con el gran alto interés de la salud pública, parece que han puesto en pugna unos y otros, como si fuera posible que cada cual pudiera vivir aisladamente sin el concurso de los demás. Así, despiertas las ambiciones, las especialidades extranjeras, llenaban nuestro mercado de productos exóticos, no elaborados en el país ni bajo la dirección y garantía de un farmacéutico español, sino introducidas en masa a granel, para ser envasados y vendidos, con notorio desprecio del Arancel. Todo ello ha llevado a pensar más concienzudamente en la necesidad de fijar en un nuevo Reglamento, y de una vez para siempre, los derechos y deberes de cada cual en orden al problema de las especialidades farmacéuticas, muy principalmente por lo que afecta a la elaboración y venta de las mismas, partiendo de su definición y del concepto claro y terminante a que aluden los dos primeros artículos, señalando las condiciones de registro de los laboratorios y de las especialidades nacionales y extranjeras y las de la venta al público, con la garantía, para estas últimas, de un farmacéutico español; y suprimiendo la expendición de remedios secretos o de dudosa utilidad, y favoreciendo, en cambio, cuantos preparados verdaderamente científicos puedan y deban aceptarse.

La especialidad ha de ser fruto del trabajo, de la ciencia y de la experiencia, puestas al servicio de la humanidad doliente, para dotarla de un producto químico o farmacológico nuevo, y, cuando menos, de un recurso terapéutico que por la ingenua o feliz asociación de sus elementos integrantes, cuya pureza ha de garantizarse en todo momento; por la bien estudiada intervención de cada uno de ellos dentro de la fórmula; por la exactitud y constancia de las dosis respectivas; por la mayor precisión y refinamiento del método de elaboración y las experiencias minuciosas realizadas para comprobar su eficacia, sus posibles alteraciones, sus indicaciones o contraindicaciones, etc., merezca ser utilizada en la terapéutica moderna y autorizada, por la Dirección general de Sanidad, su introducción o elaboración y venta en España.

En defensa del enfermo y en interés de la salud pública, que está por

encima de todo otro interés, se ha redactado el presente Reglamento, con el cual podrá hacerse más eficaz la función inspectora encomendada a la Dirección general de Sanidad.

Por lo expuesto, y de conformidad con el Dictamen emitido por el Consejo de Estado y la revisión del Directorio, el Jefe del Gobierno, Presidente del Directorio Militar, y de acuerdo con éste, tiene el honor de someter a la aprobación de V. M. el Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas en el adjunto proyecto de Decreto.

Madrid, 9 de Febrero de 1924.

SESION:

A. L. R. P. de V. M.

MIGUEL PRIMO DE RIVERA Y ORBANEJA

### REAL DECRETO

A propuesta del Jefe del Gobierno, Presidente del Directorio Militar; de acuerdo con éste y de conformidad con el dictamen emitido por el Consejo de Estado y la revisión del Directorio,

Vengo en aprobar el adjunto Reglamento para la elaboración y venta de las especialidades farmacéuticas.

Dado en Palacio a nueve de Febrero de mil novecientos veinticuatro.

ALFONSO

El Presidente del Directorio Militar,  
MIGUEL PRIMO DE RIVERA Y ORBANEJA

### REGLAMENTO

para la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas.

### CAPITULO PRIMERO

#### DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS Y SUS CLASES

Artículo 1.º Para los efectos de este Reglamento, se entiende por especialidad farmacéutica todo medicamento de composición conocida, distinguido con el nombre del autor y denominación convencional, dispuesto en envase original, uniforme y preestablecido para la venta al público, y en cuyas etiquetas, envoltorios o impresos se trate de sus virtudes curativas (1).

Ante la imposibilidad de fijar un límite preciso entre el alimento y el medicamento, no se considerarán como especialidades, aunque adopten su forma y su elaboración pueda y deba estar confiada a un químico-farmacéutico, aquellos productos, muchas veces empleados en terapéutica, cuya acción sea esencialmente alimenticia (leche o sus productos, harinas, extractos y jús).

(1) Los sueros y vacunas se inscribirán en un registro, independiente del de las especialidades, y los productos opoterápicos en otro tercer registro distinto de los anteriores.

tos de carne, aguas de meta, jarabes refrescantes, licores y vinos, elaborados a base de sustancias amargas o aromáticas, y utilizados como aperitivos, etc.) cuya venta se declara libre.

También lo serán la de los productos destinados a la higiene de la piel, cabello, dientes, etc., y no se estimarán como especialidades si no entra en su composición alguna sustancia cuya toxicidad inmediata se demuestre.

Los preparados de composición total o parcialmente desconocida, así como aquellos en que solamente se demuestre de las frases "a base de...", "tratamiento para tal o cual enfermedad...", "vigor de...", etc., se considerarán como remedios secretos y su venta quedará terminantemente prohibida.

Artículo 2.º Ninguna especialidad farmacéutica podrá ser objeto de elaboración ni ponerse a la venta sin haberse previamente registrada en la Dirección general de Sanidad, siendo considerada como clandestina y decomisada, aparte las sanciones correspondientes, cuantas carezcan de este requisito.

Toda especialidad de fórmula original de su autor no comprendida en ninguna de las farmacopeas oficiales o que represente una modificación, en cuanto a los elementos integrantes, a la dosis o a los métodos de preparación consignados para cada preparado oficial y que, aparte las características señaladas en el artículo 1.º, hayan de ser objeto de la elaboración y explotación industrial o comercial, devengarán los derechos de inscripción que señala el artículo 24.

No obstante, para los efectos de dicho registro, como compensación en los beneficios de la tarifa especial del citado artículo:

a) Las especialidades de autor español, constituidas por fórmulas oficiales, nacionales o extranjeras, literalmente reproducidas, debiendo mencionarse en envolturas, etiquetas y prospectos la farmacopea de que proceden y conservar el nombre con que en aquéllas se las designe sin sustituirlo ni acompañarlo de otros de fantasía.

b) Las que consistan, sencillamente, en fórmula farmacéutica de un solo elemento, debidamente dosificado, siempre que se consigne dicha dosificación en los impresos adjuntos y que no sea designado con denominaciones convencionales.

c) Las elaboradas por los farmacéuticos para la venta al por menor en sus oficinas, aunque sujetándose a los preceptos de este Reglamento en lo que se refiere a envolturas, etiquetas y prospectos.

d) Los grupos de especialidades (comprimidos, pastillas, gránulos, gránulos, óvulos, etc.) que reúnan las condiciones que para este caso detallan los apartados a) y b); pero si entre ellas se elabora alguna fórmula original, será considerada como especialidad independiente de las demás del grupo y se inscribirá aparte en el Registro general.

e) Los medicamentos que hayan de utilizarse por la vía hipodérmica, llamados inyectables, y en cuyas etiquetas se fijará necesariamente

mente la fecha de la preparación y el tiempo de duración inalterable, pasado el cual podrán desenvolverse al laboratorio productor. Esta disposición se refiere únicamente a los productos fácilmente alterables.

Artículo 3.º Todas las especialidades elaboradas en España, cualquiera que sea su procedencia, aun cuando sea el autor extranjero y haya pedido o autorizado su elaboración en España, deberán tener sus etiquetas, envolturas y prospectos, redactados en español, y sólo se admitirá la traducción complementaria del prospecto a otros idiomas, conservando como original y en forma preferente el texto español. Tendrá, también, que consignarse en sitio muy visible de las etiquetas, el precio en pesetas de venta al público, sin que dicho precio pueda citarse bajo ningún concepto por el vendedor.

## CAPITULO II

### CENTROS DE ELABORACIÓN

#### Farmacias.—Laboratorios.—Laboratorios colectivos.

Artículo 4.º Todos los laboratorios destinados a la preparación de especialidades farmacéuticas, deberán tener necesariamente al frente un farmacéutico español con título registrado, bajo cuya dirección y responsabilidad se elaborarán las respectivas especialidades.

Los propietarios de los laboratorios, pondrán por escrito, en conocimiento de la Dirección general de Sanidad, el lugar donde está establecido el laboratorio, las especialidades que se preparan, exponiendo su respectiva composición y el nombre del farmacéutico director del laboratorio encargado de las preparaciones. Abonarán los derechos de registro que se señalan en el artículo 24.

En los laboratorios anejos a las farmacias sólo podrán elaborarse las especialidades de los respectivos propietarios.

Artículo 5.º Las entidades autorizadas por la ley para tener farmacias, no podrán elaborar para la venta especialidad alguna, ni con su nombre ni con el del farmacéutico regente. Se exceptúan las viudas y huérfanos de farmacéuticos, en cuyas oficinas sólo se prepararán las especialidades que fueron propiedad del causahabiente, las cuales podrán elaborarse, aun cuando aquéllos no conserven la oficina, si establecen laboratorio propio, bajo la dirección de un farmacéutico regente, de cuyo título se tomará razón por el Subdelegado, para los efectos del Registro de la Dirección general de Sanidad. En las etiquetas e impresos de esta clase de especialidades, se hará constar la constitución del laboratorio y el nombre del farmacéutico que lo dirige.

Para el registro de estas especialidades, dispondrá la viuda y huérfanos de un plazo de seis meses, a contar de la fecha del fallecimiento del farmacéutico, no pudiendo en ningún caso elaborar las

que no hubiesen sido registradas en dicho plazo.

El director de una oficina de farmacia, para obtener independientemente laboratorio de su propiedad para la preparación de sus especialidades, pero necesitará autorización de la Dirección general de Sanidad.

Artículo 6.º Para establecer laboratorios colectivos será necesario solicitar autorización especial de la Dirección general de Sanidad, acompañando a la instancia un ejemplar del proyecto aprobado para la organización y función de la Sociedad, exponiendo, además, los nombres y condición de los fundadores propietarios y los de quienes hayan de dirigir la elaboración, puntualizando que respondan de las especialidades que preparan.

El director y cuantos ejerzan funciones técnicas deberán ser siempre farmacéuticos. La instancia estará informada por el Subdelegado correspondiente.

Estos laboratorios deberán dar cuenta a la Dirección de las especialidades que se proponen preparar, acompañando a la instancia una relación de ellas, y justificando sus respectivas composiciones, con arreglo a este Reglamento. Las que vayan atrengando al público de su producción serán registradas en la misma forma.

## CAPITULO III

### VENTA E IMPORTACIÓN

Artículo 7.º No se permitirá la elaboración ni envase en España de especialidades originales y propias de autor extranjero, a menos que éste haya legalizado su situación profesional con arreglo a las leyes del Reino, oído el derecho de elaboración, o la autorización, en todo caso, a farmacéutico español para elaborarla en España, dentro de las condiciones estipuladas en este Reglamento.

Las Aduanas no permitirán la importación de especialidades en masa o en envases que no sean los dispuestos en forma definitiva para la venta, tal como habrán de expandirse al público, aunque se trate de especialidades registradas.

Las Autoridades sanitarias cuidarán de que, sin dilación, se coloquen en las condiciones preceptuadas los preparadores extranjeros que actualmente posean laboratorios en España.

Conforme al artículo 2.º de la Constitución afirma, y la teoría jurídica de la irretroactividad corroborada, seguirán funcionando conforme a las disposiciones que regían en la época de su establecimiento, aquellos laboratorios que, por haberlas cumplido, hayan sido autorizados en España para la elaboración de especialidades extranjeras.

Cuantos laboratorios se autoricen en lo sucesivo con idéntico fin se entenderán sujetos a las prescripciones de este Reglamento.

Cualquier cesión, transmisión o



modificación que altere en todo o en parte la constitución de la Sociedad o la calidad o número de las especialidades registradas, obligará a nuevo registro. De los cambios de personal en la dirección técnica de las elaboraciones, se dará cuenta a la Dirección general.

Artículo 8.º La venta de especialidades extranjeras, deberá someterse, por sus autores e importadores, a las mismas disposiciones que las nacionales, pudiendo las extranjeras llevar sus nombres, prospectos, reglas de aplicación, etc., en el idioma de su procedencia, pero ostentando, en lugar igualmente visible, la traducción española, conforme dispone el artículo 3.º de este Reglamento.

Para admitir la importación en España de una especialidad extranjera, necesitará ser garantizada su legitimidad por un farmacéutico español, cuyo nombre figurará en las etiquetas, previa inscripción en el registro que llevará al efecto la Dirección general, y en el expediente de la citada especialidad, que se completará con el nombramiento en favor de dicho farmacéutico y el certificado de inscripción del título de éste, expedido por el Subdelegado de farmacia correspondiente.

Dicho farmacéutico español, será responsable de los cargos que de la circulación y empleo de las mismas pudieran deducirse.

Como apesar de esta garantía, que se exige en nombre de la salud pública, es imposible precisar que un medicamento envasado o precinado pueda conservar indefinidamente la integridad de sus virtudes medicinales, toda especialidad que en el acto de ser administrada muestre signos de alteración (cambio de color, de gusto, de transparencia, etcétera) podrá ser devuelta en el lugar de su adquisición y reintegrado su valor, de la farmacia al cliente, y del almacén, fábrica o laboratorio productor, a la farmacia.

De los accidentes ocurridos en la administración de una especialidad alterada, responderá su autor, si es nacional, o su representante técnico español, si es extranjero.

De las especialidades extranjeras elaboradas en España, responderán el director del laboratorio respectivo y el técnico elaborador ante las Autoridades sanitarias o los Tribunales de Justicia del Reino.

Artículo 9.º Para la interpretación de este Reglamento se entenderá por sustancia muy activa aquella cuya dosis máxima inicial de administración sea de diez fracciones de miligramo a cinco centigramos, como máximo, y todas las de acción drástica, antitérmica, emética o emenagoga, cuando excedan de las dosis terapéuticas medias, así como también las que por su alteración puedan dar lugar a productos nocivos.

En el uso externo, se consideran como muy activos los preparados de acción cáustica o vesicante, comprendiendo también, entre ellos a los que tengan sustancias absorbibles

de las definidas en el párrafo anterior.

Se exceptuarán de esta regla los preparados de uso externo destinados a la medicina veterinaria.

Artículo 10. En las etiquetas, tanto las adheridas al propio envase, que contengan la especialidad, como en los envoltorios y prospectos que deberán redactarse en español (salvo traducción complementaria de éstos), figurará, de un modo completamente legible y ostensible, el nombre con que se distingue la especialidad, el del autor o preparador, su condición profesional, laboratorio donde la especialidad se prepara, número y fecha de su registro, composición del preparado en la forma que dispona este Reglamento y el precio de venta al público en pesetas. En la envoltura se consignarán, por lo menos, el nombre de la especialidad, el del autor, preparador o farmacéutico que garantiza el producto, según los casos, el número y fecha del registro y el precio en pesetas.

En las de venta con receta, se adicionará una pequeña etiqueta con letra roja sobre fondo blanco que diga: "esta especialidad sólo puede dispensarse con receta".

Las marcas de fábrica, en las que la redacción y el idioma constituyen una de sus características esenciales, se conservarán tal como fueron registradas en la nación respectiva, siempre que se haga figurar a su lado, o en sitio bien visible del envase, la traducción al idioma español.

Artículo 11. No podrán ser expandidas al público, sin prescripción facultativa, las especialidades constituidas exclusivamente (aparte del excipiente o vehículo inerte) por una o varias sustancias de las consignadas en este Reglamento como muy activas, y cuya administración pueda estimarse como empleo de las mismas aisladamente.

Las especialidades de naturaleza compleja, de cuya composición formen parte dichas sustancias, podrán ser despachadas sin receta cuando por su reducida dosificación no ofrezcan peligro.

La Dirección general de Sanidad definirá estas especialidades, haciendo constar su concepto en el resguardo, que entregará al interesado.

Artículo 12. Queda terminantemente prohibida la elaboración y anuncio de especialidades que, directa o indirectamente, se destinen a evitar la procreación, así como hacer indicaciones, en cualquier medio de propaganda, acerca de la eficacia que tuvieron en este sentido, las que por analogía de acción terapéutica podrían ser aplicadas al mismo fin.

Los infractores incurrirán en la pena que la ley señala para los atentados contra la salud pública.

Artículo 13. La venta al por menor de las especialidades farmacéuticas mediante prescripción facultativa, corresponde exclusivamente a los farmacéuticos en sus

oficinas. Las especialidades que despaño al público no requiera la presentación de receta, podrán ser expandidas al detalle, indistintamente, en las farmacias, droguerías y centros de especialidades.

Artículo 14. La venta al por mayor se hará en establecimientos legalmente destinados a este objeto, aun cuando sus propietarios no sean farmacéuticos; pero no podrán expendir más que especialidades de venta autorizada. Las autoridades sanitarias tendrán derecho a la inspección y denuncia en esta clase de establecimientos, pudiendo incautarse de los productos a los que falte aquel requisito.

A los efectos de este artículo, será venta al por mayor la que se haga a los farmacéuticos establecidos, o a centros de reventa legalmente autorizados, cualquiera que sea, en ambos casos, la cuantía de la demanda.

Artículo 15. El registro de las especialidades farmacéuticas en la Dirección general de Sanidad, podrá ser único o múltiple, reservándose, el primero, para los preparados de fórmula original y, el segundo, para cada uno de los grupos comprendidos en los apartados d) y e) del artículo 2.º y en el 24.

## CAPITULO IV

### REGISTRO

Artículo 16. Para obtener el registro de una especialidad farmacéutica nacional, se solicitará de la Dirección general de Sanidad, mediante impreso facilitado por la misma, y en el cual se hará constar, sin omisión alguna, los extremos que en el mismo se detallan.

A dicha instancia se acompañará una nota, muy concisa, detallando la fórmula cualitativa completa y la cuantitativa de los elementos a que deba su acción terapéutica el preparado, con algunas consideraciones fundamentando las razones tenidas en cuenta para disponerle en forma especializada, y un ejemplar del mismo, y separadamente, modelos o pruebas de envolturas, etiquetas y prospectos que se hayan de utilizar.

Al dorso de la instancia, informará el Subdelegado correspondiente, consignando tener registrado el título del autor o el del farmacéutico fallecido, y el del representante, en el caso que señala el artículo 4.º

Para derechos de registro e informes, entregará el solicitante la cantidad que le corresponda, según la tarifa que determina este Reglamento.

Artículo 17. Para obtener el registro de una especialidad extranjera, se solicitará de la Dirección general de Sanidad, acompañando al impreso tres ejemplares del producto y los mismos modelos, pruebas y fórmulas a que se refiere el artículo anterior para los nacionales.

La instancia deberá ir firmada por el autor extranjero, el preparador nacional, si se elabora en España, o el farmacéutico que la garantiza, certificando al dorso la cualidad profesio-

del solicitante; la Autoridad sanitaria competente para ello en el país de procedencia.

Artículo 18. La Dirección general de Sanidad entregará al solicitante un resguardo en el que conste el número con el cual figura la especialidad en el registro, fecha de su inscripción, nombre y forma farmacéutica del producto o grupo de ellos, y, posteriormente, la autorización para la elaboración y venta en los términos reglamentarios, expedida a nombre del interesado, donde se hará constar si la especialidad ha sido o no estimada como de venta libre o exclusiva en las farmacias con prescripción facultativa.

Esta autorización es personal e intransferible, y si el autor cede o transmite la propiedad del preparado, deberá dar cuenta a la Dirección para que anule el registro a su nombre, y el adquirente, para seguir vendiéndola, deberá registrarla de nuevo, si está capacitado para su elaboración.

El resguardo provisional sólo autoriza a consignar en una etiqueta, sujeta o no, la indicación "prescrita al Registro de la Dirección general de Sanidad con el número...", y ello bastará para la elaboración y venta de la especialidad en tanto se la clasifica y se niega o concede la autorización definitiva.

Si la autorización fuere negada, el autor no podrá reclamar la devolución de los derechos de inscripción que se entienden abonados para satisfacer los gastos de información y análisis.

Artículo 19. Las especialidades deberán ser vendidas con el nombre registrado, y para alterarlo, en todo o en parte, así como para modificar la composición del preparado o variar algún detalle de los que integran el registro, será necesario efectuar éste de nuevo.

La identidad de nombre para distinguir especialidades de diferentes autores no será obstáculo para su inscripción en el Registro; pero si el título propuesto diere lugar a confusiones con denominaciones de medicamentos, preparados oficiales, materias farmacéuticas o especies químicas definidas y no lo fueran, el registro con dicho título será negado.

Artículo 20. Siendo el registro de las especialidades farmacéuticas en la Dirección general de Sanidad, únicamente la intervención técnica en su elaboración y venta, no da derecho a impedir otro anterior o posterior, con arreglo a la ley de la Propiedad Industrial.

El registro, en la Dirección, no garantiza la explotación exclusiva por el primer registrador, si otro posterior adquiere el derecho con arreglo a dicha ley, pero en ese caso quedará sin efecto la concesión hecha al primero por la Dirección general de Sanidad.

## CAPITULO V

### SANCIONES

Artículo 21. En casos dudosos, tanto por lo que se refiere a las especialidades registradas, como a las que en lo sucesivo se presenten a registro, la Dirección general de Sanidad solicitará informe de la

Real Academia de Medicina, acerca del concepto terapéutico y farmacológico de las mismas. Siempre que se crea conveniente, podrá dispo-arse sean analizadas en la Sección especial del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII, o en otro laboratorio oficial, en tanto no pueda establecerse un centro técnico destinado a la valoración y examen de los preparados bioterápicos y farmacéuticos, sin imponer a sus autores, por estos trámites, gravamen alguno en concepto de derechos.

Los informes de aquellos Centros no podrán ser publicados ni hacarse referencia a ellos, tanto en los impresos que acompañan a la especialidad, como en cualquier modo de propaganda de la misma, bastando consignar que está reglamentariamente registrada.

Si después de concedida la autorización se comprobare falsedad en la composición declarada, quedará sin efecto aquella, y no podrá rehabilitarse, por nuevo registro, a nombre del mismo autor o preparador.

La infracción de las disposiciones consignadas en el artículo 4.º, traerá consigo el cierre del laboratorio y el decomiso de las especialidades elaboradas, sin perjuicio de las demás responsabilidades que, con arreglo a las leyes, corresponda exigir a los infractores.

Demostrado que un laboratorio, nacional o extranjero no vive dentro de las condiciones por las que fué autorizado su funcionamiento, será clausurado.

Artículo 22. Las Autoridades sanitarias ejercerán estrecha vigilancia sobre las especialidades, tanto nacionales como extranjeras, pudiendo en todo momento, por los trámites reglamentarios, solicitar el análisis de las que estimen convenientes, notificando, si hubiere lugar los resultados a la Superioridad y Tribunales de Justicia en forma de denuncia para las oportunas correcciones. La Dirección, antes de proceder a acto ejecutivo alguno, comunicará el informe al interesado para que éste se persone y oponga, admitiéndole la prueba legal que ofrezca en contrario, y en vista del resultado del expediente, y del informe del Real Consejo de Sanidad en pleno, resolverá lo que proceda.

Artículo 23. Los depósitos, o centros de venta de especialidades no podrán vender, al por mayor, a personas o entidades distintas de las señaladas en el artículo 13, incurriendo los infractores en la multa de 250 pesetas la primera vez y 500 en caso de reincidencia.

Toda persona o entidad autorizada para la venta, incurrirá en la multa de 100 a 200 pesetas y decomiso de las especialidades que tuviera, si se comprueba que están adquiridas en laboratorios o establecimientos no autorizados por este reglamento o de productos clandestinos.

En igual penalidad aparte otras que de tales actos puedan derivarse, incurrirán los establecimientos que vendan especialidades de dispensación exclusivamente farmacéutica.

## CAPITULO VI

### TARIFAS

Artículo 24. Los derechos de registro se cobrarán en papel de pagos al Estado con arreglo a las tarifas siguientes:

### Autorizaciones de Laboratorio.

Anexo a farmacia para elaboración del autor, 25 pesetas.

Independientes para especialidades nacionales de un autor, 100.

Idem id. id. de varios autores (cada uno), 100.

Idem id. id. extranjeras (un autor), 250.

Colectivo o de entidades sociales para productos nacionales, 250.

Idem id. id. para productos extranjeros, 500.

Idem id. id. para productos nacionales y extranjeros, 750.

### REGISTRO DE ESPECIALIDADES

### Tarifa general

De fórmula original y autor español (artículos 1.º y 2.º) (cada una (1), 50 pesetas.

De fórmula original y autor extranjero elaborada en España, 100.

De fórmula original y autor extranjero no elaborada en España, 350.

### Tarifa especial (2)

Cada una de las comprendidas en los apartados a), b) y c) del artículo 2.º, 10 pesetas.

Agrupadas bajo una forma (apartado a), de una a diez, 25.

Idem id. id. de diez en adelante, cada una, 5.

Injectables de un medicamento variando la dosis, de una a diez, 25.

Injectables de varias formas que se especifican detalladamente en la instancia y se registrarán con un número común para el mismo Laboratorio:

De 1 a 10, 50 pesetas.

De 10 a 25, 100.

De 25 a 50, 200.

De 50 a 100, 250.

### Otros documentos.

Informes o certificados expedidos a petición del interesado, 25 pesetas.

Toma de razón de los nombres de los farmacéuticos que garantizan la legitimidad de las especialidades extranjeras y certificados correspondientes, 15.

Artículo 25. Los Jueces recaudados por todos estos conceptos, de los que se continuará llevando una cuenta especial, se liquidarán a favor de la Dirección general de Sanidad, aplicándose a sufragar, en la forma acostumbrada, aquellos gastos de la

(1) Cuando una misma especialidad haya de dispensarse en dosis variadas o bajo distintas formas, sin variar la composición, devengará como una.

(2) Sólo aplicable a las especialidades de autor español. Las extranjeras abonarán dobles derechos.

función inspectora y de la misma Oficina de registro no previstos en los presupuestos generales del Estado, tales como las visitas de inspección que requerirá la acción local permanente y los trabajos extraordinarios del personal técnico y auxiliar, la publicación del Reglamento, catálogos de especialidades, modelos de certificados, informes, impresos, autorizaciones, etc., la organización y custodia de las muestras de productos registrados, los gastos de comprobación y análisis y todo cuanto exija el interés de la salud pública y la mayor eficacia de los servicios sanitarios nacionales.

#### Artículos transitorios.

Artículo 1.º Los autores o preparadores de las especialidades no registradas que actualmente están a la venta, cumplirán las prescripciones de este Reglamento en el término de tres meses, a contar de la fecha de su publicación, durante los cuales se presentarán en el Registro de la Dirección general de Sanidad.

Esta organización el servicio de tal suerto que, al terminar el plazo concedido, se hallen registradas todas las especialidades que actualmente están en circulación.

Artículo 2.º Los farmacéuticos, almancenistas y detallistas de especialidades farmacéuticas remitirán a la Dirección general de Sanidad, en el plazo de tres meses, a contar de la publicación de este Reglamento, relaciones juradas de todas las especialidades que posean en existencia, al objeto de que aquel Centro pueda facilitarles tantas etiquetas o distintivos como ejemplares de especialidades no registradas obtuviere en su poder, cuyas etiquetas o distintivos se adherirán a los mismos, con el fin de que queden en condiciones legales para la venta. Los Subdelegados de Farmacia cuidarán no haya extralimitación en el cumplimiento de lo dispuesto.

Artículo 3.º Mientras no entre en vigor el Reglamento, las especialidades farmacéuticas continuarán vendiéndose como en la actualidad.

Artículo 4.º Durante el mismo plazo, las oficinas de Aduanas no permitirán la importación de especialidades farmacéuticas extranjeras, sin orden o autorización especial o expresa de este Ministerio.

Artículo 5.º La Dirección general de Sanidad publicará, con la mayor urgencia, una lista por orden alfabético de las especialidades registradas, con expresión del número del registro y del grupo de la clasificación a que pertenezcan, dando después a conocer, periódicamente, en publicación oficial, las nuevamente registradas.

#### Artículo adicional.

Por la Dirección general de Sanidad se publicarán, dentro del menor plazo posible, las instrucciones complementarias que sean precisas para la adaptación de este Reglamento, y en casos imprevistos, se dudase se oirá al Real Consejo de Sanidad en pleno.

Madrid, 30 de Noviembre de 1923.  
Aprobado por S. M.—El Presidente del Directorio Militar, Miguel Primo de Rivera y Orbaneja.

#### REALES DECRETOS

De conformidad con lo dispuesto en el Real decreto concordado de 6 de Diciembre de 1888,

Vengo en nombrar para la Canonja vacante en la Santa Iglesia Catedral de Oviedo, por promoción de D. Maximiliano Arbolaya, a D. Juan Puertes Ramón, único propuesto por el Tribunal de oposición.

Dado en Palacio a once de Febrero de mil novecientos veinticuatro.

ALFONSO

El Presidente del Directorio Militar,  
MIGUEL PRIMO DE RIVERA Y ORBANEJA.

Vengo en declarar jubilado, a su instancia, por imposibilidad física y con el haber que por clasificación le corresponda, a D. Gregorio Benito Pedrazuela, Catedrático de Psicología, Lógica, Ética y Rudimentos de Derecho del Instituto general y técnico de Segovia, que ha justificado las circunstancias exigidas en la ley de Presupuestos de 1835 y en la de Bases de 1918, según manifestación expresa de la Dirección general de la Deuda y Clases pasivas.

Dado en Palacio a doce de Febrero de mil novecientos veinticuatro.

ALFONSO

El Presidente del Directorio Militar,  
MIGUEL PRIMO DE RIVERA Y ORBANEJA.

#### REALES ORDENES

Excmo. Sr.: Vistas las razones y fundamentos alegados por la Junta Inspectora Central de la Administración de Justicia en pro de la necesidad de que se le conceda franquicia postal y telegráfica, y visto el informe favorable emitido por la Dirección general de Correos y Telégrafos,

S. M. el Rey (q. D. g.) se ha servido disponer que se conceda al expresado organismo la franquicia postal y telegráfica que solicita.

De Real orden lo digo a V. E. para su conocimiento y efectos consiguientes. Dios guarde a V. E. muchos años. Madrid, 12 de Febrero de 1924.

PRIMO DE RIVERA

Señores Subsecretarios de los Ministerios de la Gobernación y Hacienda.

Excmo. Sr.: En el expediente que se sigue mérito, la Comisión permanente del Consejo de Instrucción pública ha emitido el siguiente dictamen:

El Subsecretario del Ministerio de Instrucción pública y Bellas Artes remite a este Consejo para su informe, a tenor de lo preceptuado en el artículo 3.º del Real decreto de 22 de Enero de 1916, comunicación del Presidente del Centro de Estudios Históricos de la Junta para ampliación de estudios, rogando se conceda a don Agustín Millares Carlo, Profesor auxiliar de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad Central, la autorización necesaria para que pueda desempeñar en Buenos Aires el cargo de Director del Instituto de Filología de dicha ciudad desde Marzo a Diciembre de 1924, propuesto por la Universidad de la mencionada ciudad de Buenos Aires; cargo encomendado el pasado año de 1923 al Catedrático de la Facultad de Filosofía y Letras de Madrid, D. Américo Castro, quien desempeñó su comisión autorizado oficialmente.

Esta Comisión entiende que si la Facultad a que el Profesor Millares pertenece no se opona a ello, sería muy conveniente autorizarle para desempeñar el cargo referido, por lo mucho que ello representa para el honor de la cultura hispánica y para el mejor fomento de nuestras relaciones con América española.

Y habiéndose conformado S. M. el Rey (q. D. g.) con el preinserto dictamen, se ha servido resolver como en el mismo se propone, entendiéndose que si bien por esta comisión no se le concede cantidad alguna, tiene derecho al percibo de la gratificación que le corresponde como Auxiliar temporal de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad Central.

De Real orden lo digo a V. E. para su conocimiento y demás efectos. Dios guarde a V. E. muchos años. Madrid, 8 de Febrero de 1924.

PRIMO DE RIVERA

Señor Subsecretario del Ministerio de Instrucción pública y Bellas Artes.

Excmo. Sr.: Como aclaración al Real decreto de 1.º del mes actual, publicado en la GACETA del día 3, dictando reglas para el funcionamiento de las Juntas encargadas de la unificación de los servicios de vigilancia y represión del contrabando y la defraudación, y con el

**TEXTO 7.**

Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, del Ministerio de la Gobernación, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (B.O.E. num 240, 7 de octubre de 1963).

# I. Disposiciones generales

## MINISTERIO DE LA GOBERNACION

DECRETO 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

Las Ordenanzas para el ejercicio de la profesión de Farmacia, aprobadas por Decreto de dieciocho de abril de mil ochocientos sesenta, constituyen la base de las múltiples disposiciones reguladoras de la actividad farmacéutica.

La fecha de la disposición y el impresionante desarrollo de la ciencia y de la técnica a lo largo del siglo explican el número realmente extraordinario de normas de diversa jerarquía que han derogado, modificado o completado los viejos preceptos de aquel texto básico que sólo en una ínfima parte pueden considerarse vigentes.

Jalones fundamentales de tal evolución legislativa lo son el Decreto de nueve de febrero de mil novecientos veinticuatro, que reguló la elaboración y venta de especialidades farmacéuticas, y la Ley de veinticinco de noviembre de mil novecientos cuarenta y cuatro, que, al determinar las bases que habían de regir la organización de la Sanidad Nacional, sentó los principios informantes de la reglamentación de la Farmacia, muchos de los cuales han sido parcialmente desarrollados en las disposiciones dictadas en los últimos años.

Se impone poner fin a tan heterogéneo conjunto normativo mediante la promulgación de las disposiciones que ordenen, con carácter orgánico, cada uno de los sectores que integran los servicios farmacéuticos, con arreglo a las necesidades actuales.

Los procedimientos de fabricación de medicamentos han experimentado una esencial transformación. Esto explica la diversidad de normas dictadas en las que se han exigido a los laboratorios aquellos requisitos técnicos necesarios para la elaboración de sus productos, sin cuya concurrencia no es concebible que un laboratorio cumpla de modo conveniente su misión. Ha parecido prudente, no obstante, en la presente reglamentación, con el fin de no lesionar indiscutibles intereses patrimoniales, conceder un plazo de dos años para que los laboratorios adapten sus instalaciones a las exigencias que se establecen.

Uno de los problemas planteados es el derivado de la existencia de una multiplicidad en el registro de especialidades, muy semejante entre sí. Esta situación, bien es verdad, a nadie beneficia. Pero un sistema de registro restrictivo, aparte de ofrecer serias dificultades prácticas de realización, pugna con las líneas inspiradoras de las modernas tendencias económicas del país. Es por ello que se adopta el principio de libertad en el registro, aunque se concede a la Dirección General de Sanidad ciertas atribuciones para la limitación de aquéllas.

En consonancia con la actual política económica se ha abordado la cuestión del precio de las especialidades farmacéuticas. Dentro de las atribuciones que para la determinación del mismo otorgó la Ley de Bases de mil novecientos cuarenta y cuatro a la Dirección General de Sanidad, parece conveniente mantener un criterio de libertad en la fijación del mismo. Será ésta quien lo señale, de acuerdo con las propuestas del interesado, y reservándose expresamente la facultad de no aceptarlas cuando así sea oportuno, mediante resolución motivada.

Acorde también con dicha política se ha previsto igualmente la libre mediación de los almacenes farmacéuticos para facilitar la distribución de las especialidades y productos farmacéuticos desde los laboratorios a las oficinas de farmacia. Tal previsión, que implica una declaración legal expresa de la no obligatoriedad del ciclo comercial —laboratorio, almacén, farmacia—, unida a aquella libertad de precio, han de suponer, sin duda, un importante avance y contribución a la línea de liberalización económica que sigue el país.

Los cosméticos, así como los insecticidas domésticos, los ratificadores y otros productos que no se adaptan estrictamente al concepto de especialidad farmacéutica, ofrecen rasgos defini-

torios semejantes a los de éstas y se hallan sujetos —abstracción hecha de algunos aspectos específicos de la regulación de los mismos— a normas iguales que ellas. Resulta, pues, indicado hacer la inclusión de dichos preparados en este Decreto, a fin de procurar una mayor unificación de los preceptos referentes a materias que tienen sustancial conexión.

En su virtud, a propuesta del Ministro de la Gobernación y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día veintitrés de julio de mil novecientos sesenta y tres,

### DISPONGO:

#### CAPITULO PRIMERO

##### DISPOSICIONES GENERALES

Artículo uno.—Uno. Se entiende por «Productos farmacéuticos» las drogas de origen natural (animal, vegetal o mineral), así como sus derivados, y las sustancias químicas o biológicas, aunque sean producidas por síntesis, capaces, previa la adecuada preparación farmacológica y debidamente dosificados, de transformarse en medicamentos.

Dos. Se denominarán «Artículos de uso medicinal» los productos farmacéuticos y los aparatos y utensilios utilizados corrientemente en la práctica médico-farmacéutica.

Artículo dos.—Se considerarán medicamentos las sustancias simples o compuestas preparadas y dispuestas para su uso medicinal inmediato, tanto si proceden de los reinos animal, vegetal o mineral, como si se trata de agentes biológicos o productos sintéticos, tengan o no el carácter de especialidad farmacéutica, bien sean destinados a la medicina humana o a la veterinaria.

Artículo tres.—Se entiende por «Forma farmacéutica» la disposición individualizada a que se adaptan los medicamentos para su correcta y eficaz administración.

Artículo cuatro.—Se considerará «Especialidad farmacéutica» todo medicamento, alimento medicamento, productos higiénicos o desinfectantes, de composición conocida y denominación especial, dispuesto en envase uniforme y precintado para la venta al público, que haya sido inscrito en el correspondiente registro farmacéutico y autorizado su propietario para la preparación y venta.

Artículo cinco.—Uno. Únicamente podrán dedicarse a la elaboración de especialidades farmacéuticas los laboratorios autorizados en la forma que se establece en el presente Decreto, y siempre que respecto a las mismas gocen de su titularidad, inscrita en el correspondiente Registro de la Dirección General de Sanidad.

Dos. Los farmacéuticos con farmacia abierta podrán elaborar especialidades farmacéuticas para dispensación exclusiva en su oficina.

Tres. La venta al público de las especialidades farmacéuticas corresponde únicamente a las oficinas de farmacia. Sin embargo, cuando circunstancias extraordinarias de carácter sanitario lo aconsejen, se dictarán normas especiales al respecto por el Ministerio de la Gobernación.

#### CAPITULO II

##### LABORATORIOS DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

###### Sección primera.—Definición

Artículo seis.—Se considerará Laboratorio de especialidades farmacéuticas el local o conjunto de locales que formen una unidad de explotación, con sus instalaciones adecuadas, destinado a llevar a cabo todas las operaciones que requiera el proceso de elaboración de aquéllas, en la forma y bajo las condiciones que se señalan en la presente disposición.

###### Sección segunda.—Titularidad y representación

Artículo siete.—Uno. Los Laboratorios de especialidades farmacéuticas podrán ser individuales y colectivos.

Dos. Sólo los licenciados o doctores en Farmacia pueden ser propietarios de laboratorios individuales, salvo que éstos se destinen a la preparación de productos biológicos, en cuyo caso

podrán serlo también los licenciados en Medicina y Veterinaria.

Tres. Podrán ser propietarios de laboratorios colectivos dos o más personas, sean o no farmacéuticos, o una persona jurídica.

Cuatro. Los propietarios de los laboratorios serán civilmente responsables de las actividades que en los mismos se desarrollen, en arreglo a las normas del derecho común.

Artículo ocho.—Uno. Los títulos representativos de los capitales de las Sociedades dedicadas a la elaboración de especialidades farmacéuticas serán nominativos.

Artículo nueve.—Los Organismos oficiales no podrán dedicarse a la elaboración ni distribución de especialidades farmacéuticas, salvo que solo se apliquen en sus Centros o Servicios en los casos autorizados por la legislación especial vigente, y en otro supuesto, por el Consejo de Ministros a propuesta del de la Gobernación.

Artículo diez.—Uno. No podrán ser copropietarios, Gerentes o Directores de los laboratorios colectivos los Médicos y los Veterinarios que ejerzan libremente la profesión, ni cabrá que, si la explotación de los laboratorios colectivos se realiza en forma de sociedad anónima, sean miembros de sus Consejos de Administración.

Dos. El ejercicio clínico de la Medicina es incompatible con la posesión de acciones y con la participación en cualquier forma, por sí o por persona interpuesta, en los negocios de Empresas productoras o distribuidoras de productos farmacológicos. La misma incompatibilidad alcanza a los casos en que las acciones sean poseídas o la participación corresponda al cónyuge, ascendientes o descendientes de los Médicos en el ejercicio clínico de la profesión.

Los Notarios, Agentes de Cambio y Bolsa y Corredores de Comercio, antes de formalizar el acta de transferencia de los títulos o participaciones del capital exigirán del comprador declaración jurada de no hallarse comprendido en ninguna de las prohibiciones consignadas en los números uno, dos y cuatro de este artículo.

De estas adquisiciones los Notarios y Colegios de Agentes de Comercio darán cuenta a la Dirección General de Sanidad dentro del mes siguiente a la fecha de adquisición.

Tres. Se reputan lícitas las Empresas productoras o distribuidoras de medicamentos, individuales o colectivos, cuando concedan a los médicos en ejercicio clínico participación en las ganancias o algún interés económico, directo o indirecto, en los rendimientos de la explotación.

Cuatro. Todos los funcionarios que dependan de la Dirección General de Sanidad y ejerzan funciones de inspección no podrán poseer laboratorios de preparación de especialidades ni pertenecer en ninguna forma a laboratorios colectivos ni a sus Consejos de Administración, así como tampoco dedicarse a la fabricación o preparación de cualquier clase de material sanitario.

Artículo once.—Uno. Los laboratorios se relacionarán con las autoridades sanitarias a través de sus correspondientes representantes jurídicos.

Dos. No obstante, el Director técnico-farmacéutico firmará toda clase de documentos de carácter técnico-sanitario.

#### Sección tercera.—Dirección técnica

Artículo doce.—Uno. En todo laboratorio de especialidades farmacéuticas existirá un Director técnico-farmacéutico, que podrá ser o no el Director técnico de la Empresa.

Dos. En los laboratorios en que se preparen exclusivamente productos biológicos, el Director técnico podrá ser licenciado en Medicina, Farmacia o Veterinaria.

Artículo trece.—Uno. El nombramiento de Director técnico-farmacéutico se notificará a la Dirección General de Sanidad por instancia firmada por el representante legal del laboratorio y por el propio nombrado.

Dos. La Dirección General de Sanidad ordenará que por el Inspector provincial de Farmacia se levante en el laboratorio el acta de toma de posesión, en presencia del interesado y del representante de la Entidad, uno de cuyos ejemplares será archivado en el expediente del laboratorio para la debida constancia.

Tres. Cuando por cualquier causa quedare vacante el cargo de Director técnico-farmacéutico de un laboratorio, se pondrá el hecho inmediatamente en conocimiento de la Jefatura Provincial de Sanidad, al propio tiempo que se procede a designar un sustituto de aquél con carácter provisional. En el plazo de un mes, como máximo, se habrá de nombrar un titular definitivo con las formalidades previstas en los párrafos anteriores.

Artículo catorce.—Los laboratorios podrán nombrar uno o más Directores técnicos-farmacéuticos suplentes con los mis-

mos requisitos que el titular, al que sustituirán en casos de ausencia, enfermedad o vacante.

Artículo quince.—El Director técnico-farmacéutico se responsabilizará personalmente de la vigilancia y control del proceso de elaboración con dedicación plena. Su cargo será incompatible con la titularidad o regencia de farmacia abierta al público y con el cargo de técnico-farmacéutico de un almacén farmacéutico.

#### Sección cuarta.—Requisitos materiales y técnicos

Artículo dieciséis.—Uno. Todo laboratorio contará con los elementos que exija la adecuada preparación de sus especialidades, que serán mantenidos siempre en forma que su producción ofrezca las debidas garantías para la salud pública.

Dos. No se autorizará la elaboración de ninguna especialidad sin previa comprobación de que el laboratorio que lo solicita reúne aquellas condiciones.

Artículo diecisiete.—En todo laboratorio existirán las secciones siguientes:

Almacenes.  
Fabricación.  
Control.

Artículo dieciocho.—En los almacenes habrá acondicionamiento especial para la conservación de sustancias y especialidades farmacéuticas, según que puedan ser estupefacientes, heroínas o muy activas, peligrosas, inflamables, explosivas o análogas, de acuerdo con lo dispuesto en el Reglamento de treinta de noviembre de mil novecientos sesenta y uno.

Artículo diecinueve.—Atendida la diversidad de clases genéricas de las formas farmacéuticas que hayan de elaborarse, y, en su caso, la incompatibilidad, o el posible peligro o consecuencias perjudiciales de su elaboración conjunta o próxima, habrán de estar individualizados convenientemente los Departamentos correspondientes.

Artículo veinte.—Uno. La sección de control deberá contar con los elementos necesarios para realizar los ensayos y determinaciones físicas, físico-químicas y biológicas precisas.

Dos. Los trabajos analíticos y los ensayos farmacodinámicos que requieran utillajes costosos o técnicas de difícil realización podrán verificarse en centros autorizados para ello por la Dirección General de Sanidad.

Artículo veintiuno.—Cada uno de los ejemplares de las especialidades que se elaboren llevará una contraseña que permita la identificación del lote de fabricación y de los controles de las diversas fases de la misma. El sistema de clave deberá especificarse en la Memoria técnica del laboratorio y en la especialidad.

#### Sección quinta.—Sustancias radiactivas

Artículo veintidós.—Uno. La elaboración de medicamentos tratados por sustancias radiactivas, o que contengan estas sustancias, estará sometida a la concesión de un permiso especial o a normas rigurosas de control, que serán señaladas en cada caso.

Dos. Los locales destinados a la manipulación y acondicionamiento de isótopos radiactivos, incluidos almacenes y laboratorio de control, deberán disponerse adecuada y aisladamente, de acuerdo con las normas establecidas por los Organismos competentes, y sometidos a la supervisión e inspección de los mismos.

Tres. Deberá asegurarse debidamente la eliminación de los riesgos de contaminación interior y exterior, así como del personal técnico y obrero.

Cuatro. Idénticas garantías y supervisiones serán precisas para las instalaciones y procedimientos relacionados con el tratamiento de medicamentos por radiaciones ionizantes, a fin de asegurar su conservación o estabilidad.

#### Sección sexta.—Vigilancia médica de personal

Artículo veintitrés.—Todo el personal técnico y auxiliar que trabaje en la elaboración de especialidades farmacéuticas deberá estar sometido a vigilancia médica, que garantice que no padece enfermedad contagiosa ni de la piel.

#### Sección séptima.—Apertura

Artículo veinticuatro.—La apertura o funcionamiento de todo laboratorio requerirá la autorización de la Dirección General de Sanidad, sin perjuicio del cumplimiento de los requisitos definidos en cada caso por el Ministerio de Industria.

Artículo veinticinco.—El procedimiento se iniciará por instancia dirigida a dicho Centro directivo, en la que se solicite la autorización, anotándose en la misma:

- a) Nombre y apellidos del propietario, si es persona individual, o denominación, si es persona jurídica.
- b) Lugar en que ha de instalarse.
- c) Las clases de formas farmacéuticas que se propone elaborar.
- d) Memoria técnica del laboratorio.

Artículo veintiseis.—A la vista de la documentación presentada, y previas las informaciones que estime oportunas, la Dirección General de Sanidad dictará resolución.

Artículo veintisiete.—Uno. Dentro de los dos años siguientes al día en que le haya sido notificada la autorización, el interesado pondrá en conocimiento de la Dirección General de Sanidad la terminación de las obras de instalación para que se practique la inspección de las mismas, que tendrá lugar en el plazo de un mes, a partir de la comunicación del laboratorio.

En caso de que el plazo de dos años no hubiese sido suficiente para la terminación de las obras de instalación previstas, el interesado podrá solicitar una prórroga complementaria mediante escrito en el que se razonen de una forma justificada las causas que originaron dicho retraso.

Dos. Practicada la visita de inspección, se levantará acta que será remitida por el Inspector, con el correspondiente informe, a la Dirección General de Sanidad, la cual, si en consideración a ambos estima que el laboratorio reúne las debidas condiciones, lo declarará abierto y apto para funcionar.

#### Sección octava.—Cambios en las instalaciones y traslados

Artículo veintiocho.—Uno. Toda modificación sustancial de las instalaciones o sistemas de control deberá ser autorizada por la Dirección General de Sanidad, previa la inspección correspondiente, sin perjuicio del cumplimiento de los requisitos definidos en cada caso por el Ministerio de Industria.

Dos. A iguales requisitos estará sometida la elaboración de toda nueva especialidad, o de especialidad para cuya preparación no estuviese ya específicamente facultado el laboratorio.

Tres. La inspección que previenen los párrafos anteriores se verificará dentro del mes siguiente al momento en que por el laboratorio se dé cuenta de que se ha hecho la modificación o, en otro caso, a partir de la fecha en que la especialidad haya sido autorizada o transferida.

Artículo veintinueve.—Los cambios de propiedad o casos de traslado precisarán de la autorización de la Dirección General de Sanidad en la misma forma prevista en la sección anterior.

#### Sección novena.—Inspecciones

Artículo treinta.—La Dirección General de Sanidad mantendrá un servicio de inspección por el que se realizarán visitas a los laboratorios al menos una vez al año. Las normas de actuación del mismo serán dictadas por el Ministerio de la Gobernación.

### CAPITULO III

#### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS NACIONALES

##### Sección primera.—Registro, iniciación

Artículo treinta y uno.—Uno. De acuerdo con lo que queda dispuesto en el artículo cuarto, no se considerará especialidad farmacéutica ningún producto sin que haya sido debidamente inscrito en el Registro de la Dirección General de Sanidad.

Dos. Todo preparado que con características o pretensiones de especialidad farmacéutica se elabore o ponga a la venta sin cumplir dicho requisito, se reputará clandestino.

Artículo treinta y dos.—Uno. El procedimiento para registrar una especialidad farmacéutica se iniciará por instancia dirigida al Director General de Sanidad, en la que se expresará:

- a) Nombre y domicilio del peticionario.
- b) Nombre del farmacéutico garante de la especialidad.
- c) Denominación de la especialidad farmacéutica.
- d) Composición cuali y cuantitativa completa.
- e) Forma farmacéutica de elaboración.
- f) Contenido del envase y dosis por unidad.
- g) Indicaciones terapéuticas y posología.
- h) Plazo previsto de caducidad de la especialidad, en su caso, y condiciones de su conservación y almacenamiento.
- i) Precio de venta al público, teniendo en cuenta lo previsto en el artículo 37.

Dos. Cuando en los envases de la especialidad haya de figurar su fecha de validez, ésta será propuesta libremente por el laboratorio a la Dirección General de Sanidad, que resolverá sobre el particular previo dictamen del Centro Técnico de Farmacobiología.

Tres. Se consignará la validez del modo siguiente:

«Caducidad, mes y año»

Cuatro. A la instancia se acompañará, por duplicado, una memoria analítica y otra farmacológica, tres ejemplares de la especialidad farmacéutica objeto de registro y un estudio del coste de producción de la misma.

#### Sección segunda.—Comprobaciones técnicas y autorización

Artículo treinta y tres.—Uno. La Sección de Registros estudiará la Memoria farmacológica, así como la presentación y textos de los envases, material de acondicionamiento y prospectos, y enviará al Centro Técnico de Farmacobiología tres ejemplares de las muestras aportadas para su análisis, valoración y contraste.

Dos. El Centro Técnico de Farmacobiología emitirá el correspondiente dictamen, que cuando sea favorable deberá ser razonado, y lo trasladará a la Sección de Registros.

Tres. La Sección de Registros, en el último supuesto del párrafo anterior, hará la oportuna comunicación al solicitante, quien podrá, en el plazo de quince días, efectuar por escrito cuantas aclaraciones estime pertinentes en defensa de su criterio.

Cuatro. Transcurrido dicho plazo sin que el interesado haga uso del derecho que le concede el párrafo precedente, la Sección de Registros considerará firme el dictamen del Centro Técnico de Farmacobiología y procederá al archivo del expediente, dando por caducada su tramitación.

Cinco. Si el peticionario, por el contrario, en el caso de que el aludido dictamen sea desfavorable, presentara alegaciones en mantenimiento de su propio parecer, la Sección devolverá el dictamen al Centro Técnico de Farmacobiología para que se rectifique o se ratifique. Cuando se produzca ratificación se notificará al interesado y se le otorgará un plazo de quince días con el fin de que, de creerlo conveniente, solicite análisis contradictorio, que se realizará por el técnico que el solicitante designe, en el citado organismo, en presencia del Jefe de la sección correspondiente y en la fecha que determine el Director del Centro.

Seis. Si continuara la disconformidad, la Dirección General de Sanidad nombrará un perito que pertenezca a la organización sanitaria oficial para que verifique un nuevo análisis, que se llevará a cabo en presencia de todos los técnicos que hayan intervenido con anterioridad.

Siete. Para garantía de los interesados, y con objeto de que pueda cumplirse lo dispuesto en los párrafos que preceden, el centro archivará durante tres meses dos de los ejemplares de todas las muestras que se analicen.

Ocho. Estas mismas precauciones deberán guardarse respecto de los ejemplares que en las oportunas inspecciones de vigilancia sean recogidos en los centros de elaboración, almacenamiento y venta de las especialidades farmacéuticas.

Nueve. La Sección de Registros, a la vista del mencionado dictamen, así como del estudio que haya verificado de la documentación presentada, propondrá a la Dirección General de Sanidad la aprobación o denegación de la especialidad.

Diez. Esta podrá ordenar al interesado las modificaciones que considere oportunas.

Artículo treinta y cuatro.—Uno. Dentro del mes siguiente a la presentación de la instancia, la Dirección General de Sanidad dictará resolución, en la que expresará la forma farmacéutica y demás condiciones en que la especialidad debe ser dispensada. Dicho plazo quedará interrumpido durante el tiempo que, en su caso, se precise para cumplimentar los trámites previstos en los párrafos cinco y seis del artículo anterior, lo cual deberá justificarse en el expediente de registro por el Jefe de la Sección.

Dos. La Dirección General de Sanidad podrá denegar el registro por las causas siguientes:

- a) Dictamen desfavorable del Centro Técnico de Farmacobiología.
- b) Incumplimiento de los requisitos exigidos en el presente Decreto.
- c) Siempre que motivos éticos, de interés sanitario o de orden público así lo aconsejen.

Artículo treinta y cinco.—Los laboratorios comunicarán a la Dirección General de Sanidad la fecha en que comienza la elaboración de la especialidad para ser lanzada al mercado.

Artículo treinta y seis.—El contenido de los expedientes de registro de las especialidades farmacéuticas será secreto. Los funcionarios encargados de los mismos no darán noticia alguna sobre ellos más que a los propios interesados. Por ningún concepto dichos expedientes podrán ser extraídos de los correspondientes archivos.



*Sección tercera.—Precios*

Artículo treinta y siete.—Uno. La Dirección General de Sanidad, previo informe preceptivo de la Junta a que se refiere la disposición transitoria cuarta, y con aprobación del Ministro de la Gobernación, fijará un precio determinado de venta al público de cada especialidad, tanto en el momento de su registro como en las modificaciones posteriores, a la vista de las propuestas del interesado y del valor asignado, en su caso, a las sustancias medicamentosas por la citada Junta.

Dos. Dicho Centro directivo, con igual informe de la Junta y aprobación del Ministro podrá, mediante resolución motivada, modificar los precios de las especialidades, pudiendo iniciar las actuaciones bien por su propia iniciativa o a instancia del Seguro Obligatorio de Enfermedad o de otros Organismos q Entidades interesadas.

Tres. Los márgenes profesionales de las oficinas de Farmacia serán determinados reglamentariamente por el Ministerio de la Gobernación, previos los asesoramientos que estime oportunos sobre la base de un sistema de porcentajes progresivos inversamente proporcionales al precio de venta al público de las especialidades.

*Sección cuarta.—Limitaciones de registro*

Artículo treinta y ocho.—No se autorizarán especialidades con el mismo nombre de otras que ya están registradas ni cuando el título propuesto dé lugar a confusiones con la denominación de medicamentos, preparados oficinales o especies químicas definidas que no lo fuesen.

Artículo treinta y nueve.—Con el mismo número y, por lo tanto, en un solo registro, no se autorizarán especialidades de más de una forma farmacéutica ni de diferente dosificación.

Artículo cuarenta.—Uno. Cuando de una especialidad se presenten varios tamaños o envases al registro, la Dirección General de Sanidad podrá denegar aquellos que parezcan innecesarios para el debido tratamiento de una dolencia.

Dos. La Dirección General de Sanidad podrá limitar las dosificaciones que no estén justificadas previo informe del Centro Técnico de Farmacobiología.

Artículo cuarenta y uno.—El registro del nombre de una especialidad en la Dirección General de Sanidad no garantiza la explotación exclusiva por quien primero lo haya obtenido si otro, posteriormente, adquiere el derecho con arreglo a la Ley de la Propiedad Industrial.

Dos. En tal caso quedará sin efecto la inscripción hecha en primer lugar a petición de la parte interesada.

*Sección quinta.—Modificaciones y transferencias de registros*

Artículo cuarenta y dos.—Uno. Los cambios en la composición de una especialidad farmacéutica cuando afecten a los principios activos en la dosificación o en la forma farmacéutica de la misma, requerirán nuevo registro.

Dos. Cuando se trate del mero cambio del nombre de una especialidad, los titulares de las mismas en el registro deberán solicitar en instancia razonada, la previa autorización de la Dirección General de Sanidad, quedando anulado, una vez concedida ésta, el nombre primitivo.

Tres. Autorizado el cambio de fórmula, quedará anulada la especialidad primitiva.

Artículo cuarenta y tres.—Uno. Estarán sujetos a autorización de la Dirección General de Sanidad:

- a) Las modificaciones de excipiente o de composición de la especialidad que no afecten a los principios activos.
- b) La ampliación de los tipos de envases autorizados de una especialidad, sin alterar su composición y dosificación.
- c) Todos los cambios en los envases, prospectos y etiquetas de las especialidades.
- d) La adición de preclintos o indicaciones en los envases.

Dos. A tal efecto, la autorización se solicitará por instancia a la que se acompañarán tres ejemplares de la especialidad modificada en su envase definitivo.

Artículo cuarenta y cuatro.—La transferencia del registro de una especialidad deberá autorizarse por la Dirección General de Sanidad.

*Sección sexta.—Envases clínicos*

Artículo cuarenta y cinco.—Las especialidades farmacéuticas podrán ser acondicionadas en envase clínico que contenga un número de unidades notablemente superior al autorizado para la venta al público, de su misma fórmula y de igual forma farmacéutica, en el que figurará una etiqueta con la inscripción «prohibida su venta al detalle».

Dos. La Dirección General de Sanidad determinará los grupos de los medicamentos que puedan ser objeto de envase clínico.

Artículo cuarenta y seis.—Las entidades autorizadas a utilizar el envase clínico serán responsables de que este tipo de medicación se utilice exclusivamente dentro de sus instalaciones, con destino a los enfermos en éstas acogidos.

*Sección séptima.—Conválidación y anulación*

Artículo cuarenta y siete.—Uno. El registro de las especialidades se considera temporal y revisable.

Dos. Habrá de ser renovado cada cinco años a partir de la fecha de la autorización, o bien de la última conválidación.

Tres. Transcurrido el expresado plazo sin haberse solicitado su conválidación, se producirá automáticamente la caducidad de cada inscripción. No obstante, la Administración requerirá al interesado para que por éste se pueda rehabilitar el registro de aquélla en el término de quince días siguientes al de la notificación.

Cuatro. Los servicios de Farmacia, dentro de los treinta días siguientes a la petición, si procede, comunicarán al interesado que la especialidad ha sido conválidada y la fecha exacta del nuevo vencimiento.

Cinco. Si una especialidad farmacéutica caducara durante la tramitación de su transferencia, la conválidación podrá solicitarse indistintamente por el vendedor o por el comprador.

Seis. La solicitud de conválidación deberá hacerse en los impresos que facilitará la Sección de Registros, cuyos requisitos serán cumplimentados en todas sus partes.

Artículo cuarenta y ocho.—Si en el expediente de conválidación de la especialidad se observara la falta de cualquier requisito o se considerara necesaria alguna aclaración de tipo administrativo o técnico para formalizar aquél, la Dirección General de Sanidad pedirá al interesado lo que a estos efectos considere oportuno. De no ser cumplimentado se entenderá que la entidad peticionaria renuncia a la conválidación.

Artículo cuarenta y nueve.—Uno. La Dirección General de Sanidad anulará el registro de cualquier especialidad farmacéutica cuando motivos éticos, de interés sanitario o de orden público así lo aconsejen, previa la instrucción de expediente, con audiencia del interesado.

Dos. Al ordenarse la incoación del expediente se podrán adoptar las medidas cautelares que exija la salud pública, incluso la de prohibición de venta de la especialidad.

Tres. Anulado el registro de la especialidad, se ordenará su inmediata retirada del mercado.

Artículo cincuenta.—Uno. Cuando la Dirección General de Sanidad ordene que se retiren del mercado especialidades farmacéuticas por estar mal preparadas o bien por considerarse perjudiciales para la salud aunque su elaboración sea correcta, serán destruidas. En el primer caso la destrucción se limitará sólo al lote afectado cuando sea posible su delimitación.

Dos. Antes de la destrucción de las especialidades, la Dirección General de Sanidad dará cuenta al laboratorio interesado para que alegue cuanto estime conveniente.

Artículo cincuenta y uno.—El preparador de una especialidad farmacéutica que haya sido sancionado con la anulación de la misma no podrá inscribir a su nombre ninguna otra bajo la misma denominación ni con idéntica o parecida fórmula a las de aquella que hubiese sido objeto de la anulación.

*Sección octava.—Inspecciones y control*

Artículo cincuenta y dos.—Uno. Periódicamente, y por las inspecciones de Farmacia, se realizarán visitas y recogidas de muestras en todos los centros de elaboración, almacenamiento y venta de especialidades farmacéuticas.

Dos. Las muestras recogidas serán repuestas gratuitamente por el laboratorio productor al inspeccionado.

Artículo cincuenta y tres.—Los laboratorios estarán obligados a conservar durante un plazo mínimo de dos años dos ejemplares debidamente reseñados de cada partida o lote de fabricación de especialidades farmacéuticas que no estén sometidas a plazo de caducidad. Las que tengan determinado dicho plazo deberán conservarse hasta la terminación del mismo.

Artículo cincuenta y cuatro.—Los laboratorios presentarán para su debido control, antes de proceder a su venta, muestras de los lotes de las especialidades en las que figuren los productos de composición y actividad especiales, que anualmente determinará el Ministerio de la Gobernación a propuesta de la Dirección General de Sanidad.

*Sección novena.—Reposiciones y compensaciones*

Artículo cincuenta y cinco.—Uno. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas, así como los importadores de las mis-



mas, están obligados al canje de los ejemplares de aquellas que estén próximas a su caducidad.

Dos. Los farmacéuticos harán sus reclamaciones antes de los noventa días de la fecha de caducidad que figura en los envases, y los almacenistas antes de los sesenta.

Tres. En los casos de especialidades de tiempo de actividad singularmente corto, el plazo para verificar las reclamaciones se fijará por la Dirección General de Sanidad a propuesta del laboratorio.

Cuatro. Las devoluciones a que se refieren los párrafos precedentes se harán en cantidad equivalente, como máximo, al veinticinco por ciento de la cuantía de las relaciones comerciales que, con respecto al producto, haya habido durante un año entre el reclamante y el reclamado.

Artículo cincuenta y seis.—Uno. Los laboratorios cuyas especialidades sufran alguna alteración de su precio de venta al público deberán acceder al cambio de los ejemplares a los que afecte la alteración.

Dos. También canjearán los ejemplares de especialidades a las que se hayan hecho variaciones en forma, color, dibujos o leyendas, de tal manera que las modificaciones puedan ser apreciadas por el público.

Tres. Procederán igualmente al cambio de los ejemplares que sufran deterioros importantes o envejecimiento y no estén en condiciones de ser dispensados.

Artículo cincuenta y siete.—Uno. Cuando por orden de las autoridades sanitarias una especialidad farmacéutica sea retirada del mercado, el laboratorio preparador vendrá obligado a satisfacer su importe a los almacenes o a las farmacias que tengan ejemplares de aquella.

Dos. Los laboratorios que retiren una especialidad del mercado, cualquiera que sea la causa de ello, incluida la del cese de sus actividades, vendrán obligados a notificarlo a la Dirección General de Sanidad con tres meses de antelación, y a admitir y abonar, durante dicho plazo y otros tres meses, las especialidades que las farmacias y los almacenes puedan tener en existencia.

#### Sección décima.—Distribución

Artículo cincuenta y ocho.—Uno. Para facilitar la distribución de las especialidades y productos farmacéuticos desde los laboratorios a las oficinas de Farmacia, podrá utilizarse la libre mediación de almacenes farmacéuticos.

Cuando el laboratorio de especialidades farmacéuticas utilice para la distribución a los almacenes farmacéuticos percibirán éstos, sin repercusión en el precio de venta al público, el margen de beneficio que libremente convengan con aquéllos, sin perjuicio de que, atendidas las circunstancias, el Ministerio de la Gobernación pueda señalar un determinado margen mínimo para estas relaciones.

Dos. Podrán ser titulares de los almacenes farmacéuticos las personas naturales y sociales en los casos autorizados por el ordenamiento jurídico vigente.

Tres. En todo almacén farmacéutico existirá el cargo de Técnico farmacéutico colegiado, que será incompatible con la titularidad o regencia de farmacia abierta al público y con la dirección técnica de un laboratorio de especialidades farmacéuticas.

Cuatro. Los almacenes farmacéuticos se hallan en todo caso sujetos a las disposiciones de orden sanitario dictadas por los Organismos competentes de Sanidad.

Cinco. Corresponderá al Ministerio de la Gobernación reglamentar las funciones del Técnico farmacéutico y los requisitos y exigencias de orden sanitario precisos para la apertura, organización, instalación, modificación y funcionamiento de los almacenes farmacéuticos y, en general, cuanto se refiera al establecimiento, régimen sanitario y vigilancia de estas entidades.

### CAPITULO IV

#### REGISTROS ESPECIALES

##### Sección primera.—Insecticidas domésticos y raticidas

Artículo cincuenta y nueve.—Los insecticidas domésticos y los raticidas habrán de ser inscritos en un registro especial de la Dirección General de Sanidad.

##### Sección segunda.—Productos varios

Artículo sesenta.—Existirá un registro especial para aquellos productos, como artículos de sutura, algodón y apósitos esterilizados, dentífricos, esparadrapo, gasa y otros que, ofreciendo las características de medicamentos o por merecer la consideración de tales, sean determinados por el Ministerio de la Gobernación.

#### Sección tercera.—Cosméticos

Artículo sesenta y uno.—Uno. Habrá, asimismo, en la Dirección General de Sanidad, un registro destinado a los cosméticos.

Dos. Dichos preparados estarán sujetos a la regulación que se prevé en el capítulo VIII.

### CAPITULO V

#### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS EXTRANJERAS

##### Sección única.—Registro, elaboración e importación

Artículo sesenta y dos.—Uno. En los registros farmacéuticos podrán ser inscritas especialidades extranjeras en las mismas condiciones y tramitación que las nacionales cuando lo decida la Dirección General de Sanidad, previos los asesoramientos que juzgue oportunos.

Dos. La elaboración de dichas especialidades en España estará sujeta a normas idénticas a las previstas para las nacionales en el presente Decreto.

Artículo sesenta y tres.—Uno. Sin perjuicio de las atribuciones de los Organismos competentes, la autorización de la Dirección General de Sanidad será previa a la importación de las especialidades extranjeras registradas en España.

Dos. Podrá otorgarse esta autorización siempre que las especialidades se encuentren totalmente dispuestas para su venta al público.

Artículo sesenta y cuatro.—Los inspectores de géneros medicinales darán cuenta a la Dirección General de Sanidad de todas las partidas de especialidades farmacéuticas que despaquen en régimen de importación.

### CAPITULO VI

#### EXPORTACIÓN DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

##### Sección única

Artículo sesenta y cinco.—Los inspectores de géneros medicinales exigirán la certificación que acredite el reconocimiento, análisis y control previos de las especialidades farmacéuticas que hayan de exportarse, expedida por los funcionarios de los servicios oficiales farmacéuticos.

### CAPITULO VII

#### PUBLICIDAD

##### Sección primera.—Disposiciones generales

Artículo sesenta y seis.—La publicidad en favor de las especialidades farmacéuticas deberá ser leal y no inducir a error.

Artículo sesenta y siete.—Uno. Los médicos y veterinarios en ejercicio, así como los farmacéuticos con oficina abierta al público, no podrán ser representantes, comisionistas, delegados ni agentes de propaganda de los laboratorios.

Dos. Queda prohibido a los laboratorios nombrar o admitir, para cualquiera de los cargos o empleos reseñados, al siguiente personal:

- a) Practicantes o auxiliares sanitarios en ejercicio y ayudantes y dependientes de los médicos o veterinarios que actúen profesionalmente.
- b) Empleados de almacenes y farmacias.
- c) Funcionarios o empleados de centros o establecimientos en que se haga uso directo de las especialidades farmacéuticas, de organismos profesionales sanitarios ni otras personas que formen parte de las plantillas de instituciones sanitarias del Estado, Provincia o Municipio y de organizaciones paraestatales.

##### Sección segunda.—Dirigida a los profesionales

Artículo sesenta y ocho.—Uno. Los textos de la propaganda deberán ajustarse a las Memorias analítica y farmacológica y, en su caso, al prospecto de la especialidad, aprobados por la Dirección General de Sanidad.

Dos. Asimismo expresarán las precauciones que deban adoptarse en la administración, incompatibilidades farmacológicas, contra indicaciones y efectos secundarios.

Artículo sesenta y nueve.—Uno. El laboratorio que se considere lesionado en sus aspectos técnico o profesional por la propaganda de una especialidad de otros laboratorios, podrá dirigirse a la Dirección General de Sanidad especificando los motivos concretos en que se funde su reclamación.

Dos. Del escrito a que se refiere el párrafo anterior se dará traslado por plazo de quince días al laboratorio que rea-

lice la propaganda que se estime lesiva para que deduzca las alegaciones oportunas.

Tres. Dentro del mes siguiente, la Dirección General de Sanidad dictará resolución por la que se declarará correcta la propaganda realizada o, en su caso, señalará las modificaciones que proceda introducir.

Artículo setenta.—Uno. Las especialidades farmacéuticas destinadas a la propaganda entre los facultativos, que deberán ser entregadas siempre gratuitamente, señalarán en el material de acondicionamiento la siguiente inscripción: «Muestra gratuita. Prohibida su venta.»

Dos. Las muestras a que se refiere el párrafo anterior únicamente podrán ser entregadas para experimentación clínica a los médicos, veterinarios y odontólogos en ejercicio.

Tres. No podrán entregarse muestras de las especialidades a que se refiere el artículo cuarenta y uno del Reglamento de Estupefacientes.

Artículo setenta y uno.—Uno. Se prohíbe a los laboratorios ofrecer en su propaganda, directa o indirectamente, primas o obsequios de cualquier naturaleza a facultativos, organismos o entidades a los que éstos presten su colaboración y, en general, a cualquier persona que tuviera relación con la distribución o dispensación de sus productos.

Dos. Asimismo queda prohibida la contribución y subvención a las reuniones y congresos médicos, farmacéuticos o veterinarios, salvo que se autorice expresamente por el Ministerio de la Gobernación, en cada caso, determinando la forma, cuantía y alcance de las aportaciones.

#### Sección tercera.—Dirigida al público

Artículo setenta y dos.—La publicidad deberá atenerse a las más estrictas normas de corrección y decoro tanto en el lenguaje como en los dibujos o fotografías de que haga uso.

Artículo setenta y tres.—Uno. Esta sujeta a la aprobación previa la propaganda dirigida al público.

Dos. Los laboratorios no podrán enviar a los periódicos y emisoras de radio y televisión, ni éstos insertar, publicidad ni anuncios de medicamentos y especialidades farmacéuticas que no vayan acompañadas del documento acreditativo de su aprobación.

Tres. Asimismo habrá de ser aprobada previamente cualquier información relativa a los laboratorios o a las especialidades.

Artículo setenta y cuatro.—Uno. La competencia para conceder la aprobación a que alude el artículo anterior corresponderá a la Dirección General de Sanidad.

Dos. Dicho Centro directivo organizará, tanto en el ámbito central como en el provincial, los servicios correspondientes para la práctica de aquel cometido.

Artículo setenta y cinco.—Uno. Queda prohibida toda clase de propaganda directa y no autorizada.

Dos. Igualmente se prohíbe:

a) La realizada en favor de medicamentos o especialidades farmacéuticas destinadas a combatir aquellas enfermedades que serán determinadas por Orden del Ministerio de la Gobernación.

b) La dirigida a destacar la eficacia anticoncepcional o abortiva que pudiera tener un medicamento o especialidad farmacéutica.

c) La que desfigure o exagere las virtudes curativas de tales productos.

Artículo setenta y seis.—En la publicidad que se realice a favor de un medicamento o de una especialidad farmacéutica, no se podrá:

a) Publicar testimonios de curación, certificación de médicos o veterinarios españoles o extranjeros sobre las ventajas o cualidades del producto.

b) Presentar la consulta facultativa como superflua o aconsejable como refrendo de garantía.

c) Ofrecer obsequios de cualquier tipo.

#### CAPITULO VIII

##### Cosméticos

##### Sección única

Artículo setenta y siete.—Cosméticos son aquellos preparados que se elaboran empleando productos naturales, químicos o biológicos, con arreglo a normas científicas, destinados al embellecimiento y protección del pelo o de la piel y que, por su arte de confección, aunque en el mismo se utilicen productos farmacéuticos, como igualmente por su dosificación, no llegan a alcanzar la categoría de medicamentos.

Artículo setenta y ocho.—Uno. Los productos de cosmética deberán inscribirse en el registro especial a que se refiere el artículo sesenta y uno. Quedarán sujetos, en todo lo que sea posible, a las mismas normas que las especialidades farmacéuticas.

Dos. Para solicitar el registro se utilizarán las instrucciones impresas que se establezcan, en las que se hará constar:

- a) Nombre del propietario.
- b) Emplazamiento de la industria.
- c) Nombre del producto y fórmula completa.

Tres. A la instancia se acompañarán:

- a) Memoria técnica.
- b) Tres muestras del preparado.
- c) Ejemplares por triplicado, de los prospectos y materiales de propaganda.

Cuatro. El interesado no podrá proceder a la elaboración y venta de cosméticos hasta tanto que, previo dictamen del Centro Técnico de Farmacobiología, que se dará bajo los mismos trámites y condiciones que para las especialidades farmacéuticas, sea autorizado para ello por la Dirección General de Sanidad.

Artículo setenta y nueve.—Uno. No es obligada la preparación de estos productos en los laboratorios de especialidades, y su venta será libre. Sin embargo, las instalaciones en las que se elaboren estarán bajo el control de las autoridades sanitarias.

Dos. Toda persona que pretenda dedicarse a la fabricación de cosméticos lo pondrá en conocimiento de la Dirección General de Sanidad. Esta hará visitar los locales o instalaciones, y si no respondieran a las mínimas condiciones técnicas y sanitarias que garanticen la salud pública, mediante la adecuada preparación de aquéllos, podrá tomar las medidas convenientes, incluso la de impedir la elaboración temporalmente hasta que los defectos sean subsanados.

Artículo ochenta.—En los casos de traslado de las instalaciones en que se preparen productos de cosmética, se seguirán los trámites previstos en el párrafo dos del artículo precedente.

Artículo ochenta y uno.—Cualquier modificación que se introduzca en la fórmula de los cosméticos habrá de solicitarse de la Dirección General de Sanidad con el envío de tres muestras de la nueva preparación, que podrá ser autorizada si es favorable el dictamen del Centro Técnico de Farmacobiología.

Artículo ochenta y dos.—En los cambios de propiedad de los productos de cosmética se dará cuenta a la Dirección General de Sanidad, por el adquirente, en el término de un año a partir de la fecha en que se concluya la tramitación.

#### CAPITULO IX

##### SANCIONES

##### Sección primera.—Faltas

Artículo ochenta y tres.—Se considerarán faltas leves las contravenciones a lo preceptuado en la presente disposición que no se hallen consignadas entre las graves o muy graves.

Artículo ochenta y cuatro.—Se reputarán faltas graves:

a) No dar cuenta, por parte del laboratorio interesado, a la Dirección General de Sanidad, dentro de los plazos previstos en este Decreto, del cambio de propiedad del mismo u ocultar los motivos de incompatibilidad previstos en los párrafos uno, dos y cuatro del artículo décimo de este Decreto.

b) No comunicar a la Dirección General de Sanidad los cambios de propiedad de las especialidades farmacéuticas o cosméticas.

c) Variar las condiciones de almacenamiento, fabricación o control sin dar cuenta a la autoridad sanitaria, mermando sus condiciones técnicas.

d) Cambiar la forma farmacéutica de una especialidad sin autorización.

e) Alterar el precio de una especialidad sin comunicarlo previamente a la Dirección General de Sanidad.

f) No consignar en los envases, cuando así está ordenado, que la venta se hará con receta de facultativo.

g) Poner a la venta especialidades o cosméticos alterados, en malas condiciones o, cuando se haya señalado, pasado el plazo de validez.

h) Elaborar especialidades farmacéuticas de distinto laboratorio o dar las propias a otro para que por éste se realicen tales menesteres.

i) Trasladar el laboratorio o las instalaciones en que se fabriquen los cosméticos sin la debida autorización.

j) Importar, elaborar, distribuir o vender especialidades extranjeras sin cumplir los requisitos que prescribe el capítulo V

k) Cambiar la dosificación o la composición de una especialidad o cosmético, de modo que se afecten los principios activos de los mismos, sin autorización de la Dirección General de Sanidad.

l) La publicidad que lleven a cabo los laboratorios con infracción de lo dispuesto en el capítulo VII

ll) Que el laboratorio no tenga Director técnico farmacéutico o que tolere que éste infrinja lo prevenido en el artículo quince

Artículo ochenta y cinco.—Se conceptuarán como faltas muy graves:

a) Elaborar o vender especialidades o cosméticos sin autorización.

b) Las comprendidas en el artículo anterior, cuando de ellas se haya derivado perjuicio para la salud

c) No consignar en los envases de una especialidad que lo requiera que la venta se hará con receta de estupefacientes.

d) Reincidir en la misma falta grave

Artículo ochenta y seis.—Uno. El incumplimiento, por parte del Director técnico farmacéutico, de la dedicación plena en el desempeño de su cargo o el originar, por acción u omisión de sus obligaciones, defectos en la preparación de las especialidades, como, asimismo, la tolerancia con el laboratorio en los casos previstos en los apartados c), d), f), g), h), i) y k) del artículo ochenta y cuatro, se considerarán faltas graves.

Dos. Cuando alguna de tales infracciones haya ocasionado perjuicio para la salud pública, constituirá falta muy grave.

#### Sección segunda.—Sanciones

Artículo ochenta y siete.—Uno. Las faltas leves se castigaran con las siguientes sanciones:

a) Apercibimiento.

b) Multa de quinientas a cinco mil pesetas.

Dos. Las faltas graves o muy graves se sancionarán con:

a) Multa de cinco mil a cien mil pesetas.

b) En los supuestos de los apartados d), g) y i) del artículo ochenta y cuatro, prohibición de la venta de la especialidad o del cosmético hasta un año.

c) Anulación definitiva de la autorización de funcionamiento bien del laboratorio o bien de las instalaciones en que se fabrique el cosmético.

d) Suspensión en el ejercicio de la profesión, temporal o definitiva, al Director técnico farmacéutico.

Tres. Con independencia de las sanciones previstas en los apartados anteriores, la Dirección General de Sanidad podrá proceder al comiso de los productos que hayan sido intervenidos.

Artículo ochenta y ocho.—Uno. Los facultativos que vulnere las prohibiciones contenidas en los párrafos uno y dos del artículo décimo serán inhabilitados para el ejercicio de su profesión por tiempo indefinido.

Dos. Las empresas que contravengan las prohibiciones del apartado tres del mismo artículo incurrirán en la pérdida de las ganancias obtenidas durante el tiempo de su funcionamiento ilegal.

Artículo ochenta y nueve.—La gravedad o trascendencia de los hechos, así como la intención con que hayan sido ejecutados, determinarán la importancia de las sanciones. Cuando se impongan multas, su cuantía se establecerá en forma proporcional a la capacidad económica de los infractores. La autoridad que las imponga podrá acordar el fraccionamiento del pago de las mismas.

Artículo noventa.—Al ordenarse la instrucción del expediente cabra que se acuerde, sin perjuicio de la responsabilidad que pueda resultar para el inculcado:

a) La inmediata retirada del mercado de la especialidad o cosméticos o del lote o lotes afectados.

b) La suspensión temporal del funcionamiento del laboratorio, o de las instalaciones donde se fabriquen los cosméticos, cuando sea manifiesto que uno y otras no cuentan con los elementos necesarios para la adecuada elaboración de sus preparados.

#### Sección tercera.—Competencia y procedimiento

Artículo noventa y uno.—Uno. Corresponderá a la Dirección General de Sanidad y al Ministerio de la Gobernación la imposición de sanciones a toda persona, natural o jurídica, que infrinja lo dispuesto en el presente Decreto.

Dos. El Ministerio de la Gobernación impondrá:

a) Multas, cuando excedan de cincuenta mil pesetas

b) Anulación definitiva de la autorización de funcionamiento del laboratorio o de las instalaciones en que se fabrique el cosmético.

c) Suspensión o inhabilitación definitiva en cuanto al ejercicio de la profesión, a Directores técnicos farmacéuticos y facultativos.

d) Sanción de pérdida de ganancias a que se alude en el párrafo dos del artículo ochenta y ocho cuando la cuantía de ésta ascienda a más de cincuenta mil pesetas

Tres. La Dirección General de Sanidad podrá acordar todas las demás sanciones no especificadas en el párrafo precedente.

Cuatro. El procedimiento sancionador se ajustará a los trámites previstos en la legislación general de procedimiento administrativo

#### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Primera.—Uno. Dentro de los tres meses siguientes a la entrada en vigor de este Decreto, los laboratorios que sean propiedad de sociedades comunicarán a la Dirección General de Sanidad los nombres de los propietarios de sus títulos.

Dos. El incumplimiento de esta obligación será sancionado de modo equivalente a la falta prevista en el apartado a) del artículo ochenta y cuatro.

Segunda.—Uno. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas deberán acomodar sus instalaciones a los requisitos exigidos en el capítulo II de este Decreto dentro de los dos años siguientes a su entrada en vigor.

Dos. El plazo a que se refiere el párrafo anterior podrá ser prorrogado por un año a petición razonada del laboratorio.

Tres. Verificada la adecuación se pondrá en conocimiento de la Dirección General de Sanidad para que proceda a la visita de inspección y comprobación, de la que se extenderá el acta correspondiente.

Cuatro. Si transcurridos dichos plazos no se hubiese llevado a cabo la acomodación se declarará caducada la autorización.

Tercera.—En tanto no se dicten las disposiciones sobre almacenes a que se refiere el artículo cincuenta y ocho-cinco de este Decreto, se aplicarán las que actualmente se encuentran vigentes con respecto a dichas entidades en cuanto no se opongan a lo prevenido en el presente Decreto, manteniéndose desde luego la vigencia en este punto de la Orden de seis de febrero de mil novecientos sesenta y dos en tanto no se dicten las disposiciones antes aludidas

Cuarta.—Uno. El sistema de márgenes profesionales escalonados de las oficinas de Farmacia y el de libre convenio de beneficios de los almacenes farmacéuticos a que se refieren, respectivamente, los artículos treinta y siete-tres y cincuenta y ocho-uno del presente Decreto, entrarán en vigor el día primero de enero de mil novecientos sesenta y cuatro, aplicándose hasta dicho momento, con carácter provisional, las disposiciones que vienen reglendo la materia, las cuales quedarán sin efecto el expresado día.

Dos. Para el asesoramiento al Ministerio de la Gobernación en la determinación y puesta en ejecución de los citados márgenes profesionales escalonados, y, en su caso, del margen mínimo de beneficios referido en el artículo cincuenta y ocho-uno, así como para el ejercicio de las facultades determinadas en los apartados uno y dos del artículo treinta y siete, se constituirá en la Dirección General de Sanidad una Junta, de la que en todo caso formaran parte representantes de los Ministerios de Trabajo, Industria, Comercio y Organización Sindical

#### DISPOSICIONES FINALES

Primera.—Con carácter independiente a las normas que regulan las especialidades farmacéuticas y los laboratorios preparadores de las mismas, el Ministerio de la Gobernación reglamentará la elaboración y condiciones de los insecticidas domésticos y raticidas.

Segunda.—Por el Ministerio de la Gobernación se dictarán las disposiciones complementarias de este Decreto.

Tercera.—Uno. En cuanto a las especialidades farmacéuticas de uso veterinario, se estará a lo dispuesto en el apartado trece de la base XVI de la Ley de veinticinco de noviembre de mil novecientos cuarenta y cuatro.

Dos. Dentro del año siguiente a la entrada en vigor de este Decreto, los Ministerios de la Gobernación y Agricultura someterán a la aprobación del Consejo de Ministros las normas especiales reguladoras de las especialidades farmacéuticas de uso veterinario.

Cuarta.—Queda derogada la Orden del Ministerio de la Gobernación de seis de febrero de mil novecientos sesenta y dos, y en cuanto se oponga a lo preceptuado en el presente Decreto y en las normas que se dicten para su desarrollo, el Reglamento de nueve de febrero de mil novecientos veinticuatro, las disposiciones modificativas y complementarias del mismo y cualesquiera otras que igualmente se opongan a dichas normas.

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en San Sebastián a diez de agosto de mil novecientos sesenta y tres.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de la Gobernación  
CAMILO ALONSO VEGA

*CORRECCION de erratas del Decreto 2424/1963, de 23 de septiembre, por el que se convocan elecciones municipales.*

Advertido error en el texto remitido para su publicación del citado Decreto, inserto en el «Boletín Oficial del Estado» número 234, de fecha 30 de septiembre de 1963, se reproduce a continuación, rectificado debidamente, el artículo séptimo, que es el afectado:

«Artículo séptimo.—Para las elecciones de los Concejales de representación familiar se utilizará el Censo electoral de Cabezas de Familia, formado por el Instituto Nacional de Estadística, con referencia al treinta y uno de diciembre de mil novecientos sesenta y dos»

## MINISTERIO DE COMERCIO

*DECRETO 2465/1963, de 26 de septiembre, por el que se suspende por tres meses la aplicación de los derechos compensadores establecidos por Decreto 1017/60 a la importación de abonos nitrogenados.*

El déficit observado en el abastecimiento nacional de abonos nitrogenados hace necesario acudir a la importación de dichos abonos. Dado el actual nivel de los precios de origen de los abonos nitrogenados extranjeros, es aconsejable suspender temporalmente la aplicación del derecho arancelario compensador establecido por Decreto mil diecisiete, de dos de junio de mil novecientos sesenta, haciendo uso a tal efecto de la facultad concedida al Gobierno en el artículo sexto, apartado dos, de la vigente Ley Arancelaria.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Comercio y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día veinte de septiembre de mil novecientos sesenta y tres,

### DISPONGO:

Artículo único.—A partir de la fecha de publicación de este Decreto en el «Boletín Oficial del Estado» se suspende totalmente por tres meses la aplicación del derecho arancelario específico de cuatrocientas veinte pesetas por tonelada métrica, que fué establecido por Decreto mil diecisiete, de dos de junio de mil novecientos sesenta, a la importación de ciertos abonos nitrogenados clasificados en la partida treinta y uno punto cero dos del Arancel de Aduanas.

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en Madrid a veintiséis de septiembre de mil novecientos sesenta y tres.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de Comercio,  
ALBERTO ULLASTRES CALVO

## MINISTERIO DE LA VIVIENDA

*DECRETO 2466/1963, de 7 de septiembre, por el que se aplican las disposiciones contenidas en los 1162 y 1631/1963, sobre compensación por razón de las obras pendientes de ejecutar en viviendas de protección estatal.*

El Decreto mil ciento sesenta y dos/mil novecientos sesenta y tres, de veintidós de mayo, rectificado por el mil seiscientos treinta y uno/mil novecientos sesenta y tres, de once de julio,

autoriza a los Departamentos ministeriales para actualizar a título de compensación los precios de contrata de las obras pendientes de ejecutar en uno de enero de mil novecientos sesenta y tres, siempre que hubiesen sido licitadas con anterioridad a esta fecha, o bien, en caso de concierto directo, que la proposición aceptada por la Administración hubiere sido presentada antes del uno de enero de mil novecientos sesenta y tres.

La construcción de viviendas de protección estatal, edificaciones, servicios complementarios y urbanización tiene unas especiales características, tanto por la diversidad de los promotores que en ella intervienen como por la repercusión que dicha actualización de precios pueda tener en los módulos de construcción, beneficios económicos concedidos por el Instituto Nacional de la Vivienda o por entidades de crédito y en los precios de arrendamiento o de venta de las viviendas que hacen precisa la publicación de una disposición con rango de Decreto que regule todas estas materias que no lo fueron por los Decretos mil ciento sesenta y dos y mil seiscientos treinta y uno/mil novecientos sesenta y tres, y determine tanto los diferentes casos de aplicación como las consecuencias que pudieran tener en las materias antes enunciadas.

En su virtud a propuesta del Ministro de la Vivienda y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día seis de septiembre de mil novecientos sesenta y tres,

### DISPONGO:

Artículo primero.—Los Decretos mil ciento sesenta y dos y mil seiscientos treinta y uno/mil novecientos sesenta y tres, serán de aplicación a las obras de construcción de viviendas amparadas por el Estado, de cualquier clase y categoría, así como a la construcción o instalación de las edificaciones y servicios complementarios y urbanización sobre las que no hubiere recaído calificación definitiva en la fecha de publicación del presente Decreto.

La compensación de precios en esta clase de obras se regulará por las disposiciones de los expresados Decretos y las contenidas en éste.

Artículo segundo.—A los promotores de viviendas de «renta limitada», comprendidos en el artículo quinto de la Ley de quince de julio de mil novecientos cincuenta y cuatro, les serán de aplicación las siguientes normas:

Primera. Los promotores de viviendas del grupo primero de las de «renta limitada» cuyos presupuestos resulten modificados como consecuencia de la actualización de precios, tendrán derecho a solicitar de las entidades de crédito la ampliación del préstamo complementario que se fijará en relación con el incremento experimentado por el presupuesto, con el que guardará la misma proporción que tuviera el préstamo complementario concedido con anterioridad y el presupuesto primitivo de la obra.

Segunda. Si se trata de viviendas del grupo segundo, la repercusión del incremento del presupuesto por la actualización de precios se distribuirá proporcionalmente entre la aportación del promotor, el anticipo sin interés y el préstamo otorgado por el Instituto Nacional de la Vivienda o entidad de crédito, procediéndose a efectuar las oportunas rectificaciones en las resoluciones de concesión de beneficios y al otorgamiento de las correspondientes escrituras para la inscripción en el Registro de la Propiedad de la hipoteca que garantiza la devolución de aquéllas, conforme al artículo dieciséis de la Ley de quince de julio de mil novecientos cincuenta y cuatro. Cuando el préstamo se hubiere otorgado por una entidad de crédito, el promotor gozará del derecho a que se refiere la norma anterior.

Si por aplicación de las disposiciones de este Decreto se rebasaran los módulos vigentes para las distintas categorías de viviendas de este grupo definidas en el artículo quinto del Reglamento de veinticuatro de junio de mil novecientos cincuenta y cinco, no se modificará la categoría que figure en la Cédula de calificación provisional.

Tercera. El incremento en los presupuestos de viviendas del grupo segundo, por aplicación del presente Decreto, se computará a todos los efectos en la fijación del precio de venta o en la renta que hayan de satisfacer los usuarios.

Artículo tercero.—Los promotores de viviendas en construcción acogidas al régimen de la Ley de diecinueve de abril de mil novecientos treinta y nueve, sobre «Viviendas Protegidas», gozarán de análogos derechos a los que se conceden en el artículo anterior a promotores de viviendas de «renta limitada» del grupo segundo.

Artículo cuarto.—Cuando se trate de «viviendas bonificables» amparadas en el Decreto de veintisiete de noviembre de mil novecientos cincuenta y tres, sus promotores gozarán de análogos derechos a los que se conceden en el artículo segundo del

## TEXTO 8

Orden de 12 de agosto de 1963, del Ministerio de la Gobernación, por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. (B.O.E. num 248, 16 octubre de 1963).

Tres. Títulos de Empresas en las que el Estado tenga paquetes representativos de su capital o crédito. Estos títulos quedarán a disposición de la Dirección General del Patrimonio del Estado, que determinará su ulterior destino. Para la atribución de valores en este grupo será necesario el dictamen del Gabinete Financiero de dicha Dirección General.

Cuatro. Valores actualmente depositados en el Banco de España y títulos solicitados en sus respectivos expedientes, que no estén depositados ni hayan sido retirados por cualquier causa por los peticionarios y no estén comprendidos en los grupos anteriores. Estos títulos serán vendidos con intervención de Agente de Cambio y Bolsa o a través de Corredor de Comercio, en los casos en que no se cotizasen en aquélla. Si se tratase de valores de cotización extranjera o sin cotización en el mercado nacional, se estará para su venta, a lo dispuesto sobre enajenación de bienes muebles pertenecientes al Estado. Será de aplicación a estas ventas lo dispuesto en el último párrafo del artículo sexto de este Decreto.

El importe de la venta se ingresará en el Tesoro.

Artículo noveno.—El Ministerio de Hacienda procederá a la reorganización administrativa del Juzgado Gubernativo, así como a la distribución y asignaciones del personal a su servicio, dentro del crédito consignado en los Presupuestos generales del Estado y a la contratación directa del personal perito que sea preciso.

Artículo diez.—El Juzgado Gubernativo, como resultado de sus actuaciones, rendirá a partir de la fecha de este Decreto una Memoria a la Dirección General del Patrimonio del Estado, al objeto de dar cuenta del cumplimiento de la misión que por el mismo se le encomienda. La Memoria podrá tener carácter parcial, por expedientes, clases de bienes o períodos de tiempo, al objeto de hacer más fácil su rendimiento.

Artículo once.—Se autoriza al Ministerio de Hacienda para dictar las normas que requiera el desarrollo del presente Decreto y para resolver los casos no previstos en el mismo.

Artículo doce.—Quedan derogadas las disposiciones que se opongan a lo preceptuado en el presente Decreto y concretamente al Acuerdo Ministerial de doce de agosto de mil novecientos cincuenta y tres.

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en Madrid a diez de octubre de mil novecientos sesenta y tres.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de Hacienda  
MARIANO NAVARRO RUBIO

## MINISTERIO DE LA GOBERNACION

ORDEN de 12 de agosto de 1963 por la que se desarrollan determinados puntos del Decreto de 10 de agosto de 1963 que regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

Ilustrísimo señor:

En 10 de agosto del actual ha sido aprobado Decreto por el que se regulan los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas. En dicha norma se incurre al Ministerio de la Gobernación para dictar las disposiciones que desarrollen y complementen los preceptos en ella contenidos.

Para una mayor garantía de que la fabricación de los productos farmacológicos se realiza en óptimas condiciones, así como con la finalidad de hacer posible una más perfecta supervisión de las instalaciones en que aquéllas se preparan, es aconsejable señalar determinados requisitos a los que tales instalaciones se vengán a ajustar.

Por lo que hace a las especialidades farmacéuticas, por otra parte, parece conveniente fijar determinadas normas que contribuyan a una más correcta presentación de las mismas y a un adecuado funcionamiento de los servicios en los que se verifica su registro.

En su virtud, este Ministerio ha dispuesto:

### 1.—Laboratorios

1. La Sección de fabricación de todo laboratorio estará confiada a la dirección de un técnico con título superior, que podrá ser el propio Director técnico farmacéutico de aquél.

2. En la misma existirán los departamentos siguientes:

De elaboración y envasado de formas farmacéuticas  
De acondicionamiento de formas farmacéuticas

3. En atención a la diversidad de formas genéricas farmacéuticas que pretendan elaborarse y, en su caso, la importancia o el posible peligro o consecuencias perjudiciales de elaboración conjunta o próxima será, en su caso, necesario individualizar los siguientes departamentos de elaboración:

Departamento de inyectables, que deberá constar como mínimo de sala para preparación de soluciones y sala para llenado y cerrado de recipientes, esterilización física, comprobación de llenado y cierre y limpieza exterior.

Departamento de polvos y formas derivadas, en el que se aislarán, en sala independiente, los procesos de pulverización y homogeneización de polvos cuando el volumen de producción, la naturaleza de las sustancias pulverizadas o las condiciones de trabajo produzcan excesiva polución del ambiente.

Departamento de sistemas dispersos, que se destinará a la elaboración y envasado de soluciones, suspensiones y emulsiones para la administración por vía oral.

Departamento de formas farmacéuticas para uso tópico. Zona aseptica, que constará como mínimo de antecámara, provista de lámparas germicidas para el cambio de vestimenta del personal y recinto estéril para la elaboración y envasado de formas farmacéuticas. Las comunicaciones de la zona estéril con el exterior y el aprovisionamiento de material y productos deberán realizarse mediante dispositivos adecuados para evitar la contaminación ambiental.

Instalación de hofilizadores.

Departamento de apósitos, que constará como mínimo de sala de manipulación del material y con la debida separación de sala de envasado y esterilización.

4. La selección, limpieza, secado, esterilización y demás operaciones previas de preparación de los envases y accesorios se realizarán en dependencia o dependencias diferentes y separadas de las salas de elaboración y envasado.

5. La sección de control estará confiada a la dirección de un técnico con el título superior adecuado, que podrá ser también el propio Director técnico farmacéutico del Laboratorio.

6. La sección de control deberá contar con los elementos necesarios para realizar los ensayos y determinaciones físicas, físico-químicas y químicas precisas para:

- Comprobar la calidad y pureza de las materias primas.
- Comprobar las características del material de envasado y acondicionamiento.
- Valorar cuantitativamente, siempre que sea técnicamente posible, los principios activos de las especialidades elaboradas.
- Realizar el reconocimiento cualitativo de los componentes de cada especialidad.

7. Cuando las materias primas empleadas o las especialidades elaboradas lo exijan la sección contará, además, con una dependencia equipada convenientemente para realizar los ensayos farmacodinámicos precisos para valoración de la actividad, absección de la toxicidad y, en general, para cuantificar determinaciones sean impuestas por la naturaleza y circunstancias de los principios constituyentes de la especialidad o por las características propias de la forma farmacéutica.

8. Si se fabrican preparados que hayan de dispensarse estériles, la Sección de control deberá contar con una dependencia en que se realicen este tipo de comprobaciones y, en su caso, el control de la esterilización ambiental de la zona aseptica.

9. Los laboratorios adoptarán los sistemas de control que estimen adecuado y que, como mínimo, deberán comprender:

Control de fabricación, que se establecerá en los puntos claves del proceso.

Control analítico de calidad, que deberá garantizar que todos los ejemplares de una especialidad farmacéutica son idénticos en su composición y reúnen los requisitos exigidos por las disposiciones legales.

10. Además de las menciones que se indican en el artículo 25 del Decreto de 10 de agosto de 1963, a la instancia en que se solicite la autorización de apertura de un laboratorio se acompañará:

- Certificación de la inscripción de la sociedad en el Registro Mercantil, en su caso.
- Certificación de autorización de la Delegación de Industria o, en su caso, la de inscripción en el Registro Industrial.

c) En papel de pagos al Estado, el importe de los derechos que corresponda con arreglo a la Ley del Timbre

11. En la memoria técnica que ha de presentarse para obtener autorización de apertura de un laboratorio se harán constar los siguientes extremos:

- a) Denominación y emplazamiento del laboratorio
- b) Planos del mismo y de sus dependencias.
- c) Detalle y características generales de los distintos departamentos de las Secciones de almacenamiento y fabricación, así como de las dependencias de los laboratorios de control analítico e investigación.
- d) Características especiales de los lugares destinados a elaboración, envasado y acondicionamiento de las formas farmacéuticas o a la manipulación de productos, cuya naturaleza y estabilidad lo exijan
- e) Relación y características del utillaje, aparatos y máquinas utilizadas en la elaboración, envasado y acondicionamiento
- f) Relación y clasificación de los pueblos de trabajo que se prevean
- g) Normas de control interior, en su doble aspecto de control de fabricación y control analítico de la calidad.
- h) Sistema general de identificación de las partidas o lotes de fabricación

## II.—Especialidades farmacéuticas

12. La memoria analítica que acompañará a la solicitud de petición de registro de las especialidades farmacéuticas deberá ser firmada por el Director técnico farmacéutico.

13. En ella se expresarán:

- a) Las características físicas y químicas de la fórmula.
- b) Los métodos analíticos aplicables a la determinación cuantitativa de los componentes activos de la fórmula, siempre que sea técnicamente posible, incluidas las valoraciones biológicas o microbiológicas, en su caso, y como mínimo, de comprobación cualitativa de todos los componentes.

14. La memoria farmacológica, que igualmente acompañará a la instancia en la que se solicite el registro de una especialidad, ira firmada por el Director técnico farmacéutico.

15. Esta memoria contendrá un estudio farmacológico de la fórmula, con especial referencia a la forma farmacéutica que se pretenden registrar, y los extremos siguientes:

- a) En caso de asociaciones deberá ponerse de manifiesto la utilidad de las mismas, de acuerdo con los fines declarados.
- b) Estudio demostrativo de la carencia de efectos nocivos.
- c) Los datos clínicos que se posean sobre la especialidad y sus principios activos.
- d) Las precauciones que deban adoptarse en la administración, incompatibilidades farmacológicas, contraindicaciones, efectos secundarios y dosificación, así como la conveniencia de que la especialidad farmacéutica se despache, en su caso, con receta de facultativo o de estupefacientes.

16. A la memoria se acompañarán los protocolos de las experiencias realizadas si se consideran necesarios.

17. Los tres ejemplares de la especialidad que han de acompañar a la instancia podrán ir presentados en recipientes provisionales de características y material similares al definitivo, y en ellos constará el nombre de la especialidad, dosis y forma de administración, así como la clave de identificación. El Servicio podrá reclamar mayor número de muestras si el pequeño tamaño de las mismas lo hace necesario.

18. El envase exterior podrá ser provisional y en él se expresarán los siguientes datos:

- a) Nombre de la especialidad.
- b) Fórmula del medicamento, en la que constará la composición cuantitativa referida exclusivamente a los principios activos.
- c) Contenido del envase y dosis por unidad.
- d) Vía de administración y forma de empleo.
- e) Precio de venta al público.
- f) Fecha de caducidad, en su caso.
- g) Clave de identificación del lote o partida de fabricación.
- h) Forma de dispensación cuando se exija receta o receta de estupefacientes.
- i) Número de registro.
- j) Nombre del laboratorio que fabrique la especialidad y la dirección del mismo.
- k) Nombre de su Director técnico farmacéutico.

19. El lugar destinado a los datos del apartado i) del párrafo precedente figurará en blanco hasta tanto que se conozca el número de registro que venga a corresponder a la especialidad. Los extremos a que aluden los apartados j) y k) sólo se reseñarán si el peticionario fuese propietario del laboratorio que haya de elaborarla.

20. En el envase definitivo todos los datos relacionados en el párrafo 18 figurarán de modo explícito e irán redactados en español.

21. Si antes de registrar una especialidad el interesado creyera necesario o conveniente realizar experiencias clínicas en algún centro adecuado lo solicitará de la Dirección General de Sanidad, acompañando a la instancia una memoria sobre el preparado, así como el documento que acredite la conformidad del Director del establecimiento en el que se vayan a efectuar los ensayos y la de los facultativos que se responsabilicen del trabajo.

22. La Dirección General de Sanidad queda facultada para no autorizar especialidades farmacéuticas que pretendan, por la forma de presentación, desfigurar el concepto de tales o que vayan acompañadas de dispositivos, artificios o útiles con el fin de una supuesta mejor administración, pero que no sean necesarios para la aplicación del medicamento.

23. Cuando un laboratorio, con el adecuado permiso, modifique el precio de una especialidad farmacéutica, esta modificación afectará proporcionalmente al de todos los envases de la misma que tenga autorizados.

24. Los laboratorios presentarán para su debido control, antes de proceder a su venta, muestras de los lotes de las especialidades en las que figuren los productos de composición, actividad especiales, que anualmente determinará el Ministerio de la Gobernación, a propuesta de la Dirección General de Sanidad.

25. A los efectos previstos en el número anterior, el laboratorio presentará a la Dirección General de Sanidad cuatro ejemplares de cada lote de fabricación para ser analizados por el Centro Técnico de Farmacobiología, lo que éste verificará en el tiempo más breve posible.

26. Cuando el Centro Técnico de Farmacobiología dictaminara desfavorablemente un lote en laboratorio lo mantendrán en depósito hasta que por la Dirección General de Sanidad se resuelva sobre su destrucción o posible aprovechamiento, con la necesarias garantías, si las condiciones lo permiten.

27. Las especialidades farmacéuticas extranjeras importadas en España se hallarán sometidas en todo caso a las mismas prevenciones sanitarias de inspección y control que se prevén para las de fabricación nacional.

Lo que comunico a V. I. para su conocimiento y efectos.  
Dios guarde a V. I. muchos años.  
Madrid, 12 de agosto de 1963.

ALONSO VEGA

Ilmo. Sr. Director general de Sanidad.

*ORDEN de 12 de agosto de 1963 por la que se regula la apertura de los Registros farmacéuticos.*

Ilustrísimo señor:

La Orden de 6 de febrero de 1962 dispuso la suspensión de las aperturas de nuevos almacenes y de laboratorios de especialidades, como igualmente el registro de las mismas, hasta tanto fuesen dictadas las normas que habian de regular estos sectores de la actividad farmacéutica.

En 10 de agosto del presente se ha aprobado Decreto por el que se reglamentan los laboratorios de especialidades y el registro, distribución y publicidad de las mismas. Dicha norma ha sido complementada por Orden de esta fecha. En la disposición final cuarta del Decreto, de otro lado, queda derogada la referida Orden de 6 de febrero de 1962. Procede, por tanto, considerar abiertos los registros farmacéuticos.

La tramitación de las solicitudes de registro, sin embargo, habrán de ajustarse a las recientes previsiones que han sido señaladas. Por otra parte, cabe esperar una amplia aglomeración de peticiones acumuladas durante el tiempo en que las inscripciones han estado interrumpidas.

Se hace necesario, en consecuencia, y con base en las atribuciones que se otorgan a este Departamento por el aludido Decreto, prever la forma ordenada en que hayan de formalizarse los expedientes de registro, que impida perjudiciales congestiones y entorpecimientos ante unas y otras circunstancias.

Por ello este Ministerio ha resuelto:

1. La Sección de Registros Farmacéuticos adoptará las medidas necesarias para despachar las solicitudes de registro a partir de la entrada en vigor de esta Orden.
2. En tanto se normalizan las actividades de los servicios farmacéuticos, en acomodación a las nuevas disposiciones sobre la materia, no se permitirá a ningún peticionario, bien sea persona natural o jurídica, que mantenga en trámite de registro más de una especialidad. No se admitirá, por consiguiente, más que una sola petición de cada interesado. Concluido que sea el correspondiente expediente, cabrá solicitar la inscripción de otro producto. Y así sucesivamente.
- Las prevenciones contenidas en el párrafo precedente no serán de aplicación en los casos en que por tratarse de especialidades farmacéuticas de indudable interés y trascendencia para la salud pública la Dirección General de Sanidad lo considere procedente.
3. A los solos efectos de lo que se determina en el número 2, se aceptarán como si se tratase de una sola especialidad varias que ostentando el mismo nombre e idéntica fórmula se diferencien únicamente en la forma farmacéutica, constituyendo la acostumbrada agrupación terapéutica, aunque estén integradas por más de un expediente.
4. Las solicitudes de registro y las memorias analíticas y farmacológicas se formularán en los modelos impresos que autorizados por la Dirección General de Sanidad se facilitarán por la Sección de Registros Farmacéuticos.
5. Serán rechazadas las solicitudes de registro, como igualmente las documentaciones que las acompañen, que no cumplan con los requisitos establecidos en el Decreto de 10 de agosto del actual y en la Orden complementaria del mismo de esta fecha.

Las solicitudes presentadas al amparo de la legislación precedente que se encontraban en tramitación en el momento de la entrada en vigor del Decreto de 10 de agosto de 1963 gozarán de la prioridad que les corresponda por la fecha de su presentación, sin perjuicio de la aportación por los interesados de los documentos y del cumplimiento de los requisitos que con arreglo a la vigente normativa sean, en su caso, necesarios.

Lo que comunico a V. I. para su conocimiento y efectos.

Dios guarde a V. I.

Madrid, 12 de agosto de 1963.

ALONSO VEGA

Dmo. Sr. Director general de Sanidad

## MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL

*DECRETO 2528/1963, de 26 de septiembre, sobre duración de las Unidades didácticas y distribución de la jornada escolar en los Centros de Enseñanza Media.*

El párrafo segundo del artículo ochenta y cuatro de la Ley de Ordenación de la Enseñanza Media de veintiséis de febrero de mil novecientos cincuenta y tres («Boletín Oficial del Estado» del veintisiete) deja al arbitrio del Ministerio de Educación Nacional el señalar los límites extremos del horario de trabajo para que éste permita el normal desarrollo físico y psicológico de los escolares, la labor formativa de los educadores y la conveniente participación del alumno en la vida familiar.

Por otra parte, es necesario obtener el máximo rendimiento posible de los Centros de Enseñanza Media, con el fin de conseguir el mayor aumento en el número de alumnos que reciban enseñanza en cada uno de ellos.

Para armonizar ambos postulados, tendiendo, en primer lugar, al bien de los alumnos, se hace necesario modificar la duración actual de las unidades didácticas y la distribución de la jornada escolar.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Educación Nacional y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día veinte de septiembre de mil novecientos sesenta y tres.

### DISPONGO:

**Artículo primero.**—La unidad didáctica en las clases diurnas de los Centros de Enseñanza Media, a partir del año académico de mil novecientos sesenta y tres, tendrá una duración no inferior a sesenta minutos, distribuidos entre la clase y la «permanencia» o «trabajo dirigido» por el propio Profesor.

La clase durará de treinta a cuarenta minutos y la «permanencia» o «trabajo dirigido» el resto del tiempo.

**Artículo segundo.**—Mientras no se modifique la Orden ministerial de veintiocho de febrero de mil novecientos cincuenta y nueve («Boletín Oficial del Estado» del veinticinco de mayo), la mención de su artículo doce, en cuanto al cómputo de media hora de «permanencias», se entenderá referida a cada unidad didáctica que se haya desempeñado en la forma establecida por el presente Decreto.

**Artículo tercero.**—La jornada escolar en los Centros de Enseñanza Media será regulada mediante una Orden ministerial sobre las siguientes bases:

**Primera.**—No excederá de seis horas la suma del tiempo de las unidades didácticas a que un alumno deba asistir cada día.

**Segunda.**—En el horario semanal se dejará media jornada libre.

**Tercera.**—Después de cada dos unidades didácticas consecutivas el alumno dispondrá de media hora de recreo.

**Cuarta.**—El número de unidades didácticas para el alumno no será mayor de tres en cada media jornada escolar. En caso de necesidad, la Inspección de Enseñanza Media del distrito podrá autorizar el establecimiento de una unidad didáctica más, respetando en todo caso lo dispuesto en las tres normas anteriores de este artículo.

**Artículo cuarto.**—Quedan derogados el último párrafo del artículo primero y los apartados a), b) y c) del artículo quinto del Decreto de treinta y uno de mayo de mil novecientos cincuenta y siete («Boletín Oficial del Estado» del dieciocho de junio) así como las demás disposiciones reglamentarias que se opongan a este Decreto.

**Artículo quinto.**—Se autoriza al Ministerio de Educación Nacional para la interpretación y ejecución de cuanto se dispone en el presente Decreto.

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en Madrid a veintiséis de septiembre de mil novecientos sesenta y tres.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de Educación Nacional  
MANUEL LORA TAMAYO

## MINISTERIO DE AGRICULTURA

*DECRETO 2529/1963, de 26 de septiembre, por el que se dictan normas sobre concesión de los auxilios de colonización de interés local a los damnificados por las recientes lluvias en la provincia de Gerona.*

La extraordinaria importancia de los daños causados en numerosas explotaciones agrícolas de la provincia de Gerona, como consecuencia de inundaciones en las cuencas de los ríos Ter, Fluviá y Muga y sus afluentes, que fueron motivadas por las fuertes lluvias de los días doce, trece y catorce del mes en curso, aconseja que para remediar tales daños se adopten medidas análogas a las aplicadas anteriormente por el Gobierno para otras comarcas siniestradas.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Agricultura, y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día veinte de septiembre de mil novecientos sesenta y tres,

### DISPONGO:

**Artículo primero.**—El Instituto Nacional de Colonización concederá, con carácter urgente y con sujeción a las disposiciones en vigor sobre colonizaciones de interés local, auxilios económicos y técnicos para las obras y trabajos de recuperación de terrenos agrícolas y para la reparación o reconstrucción de plantaciones, dependencias rurales y demás mejoras permanentes que hayan sido afectadas en su totalidad o en parte por las recientes inundaciones, dentro de los términos municipales o fracciones de los mismos de la provincia de Gerona que determine el Ministerio de Agricultura.

**Artículo segundo.**—Los auxilios económicos podrán alcanzar las cuantías máximas autorizadas por los Decretos de diez de enero de mil novecientos cuarenta y siete («Boletín Oficial del Estado» número treinta y ocho, de siete de febrero de mil novecientos cuarenta y siete) y dieciséis de junio de mil novecientos cincuenta y cuatro («Boletín Oficial del Estado» número ciento ochenta y nueve, de ocho de julio de mil novecientos cincuenta y cuatro), quedando facultado el Ministro de Agricultura para otorgar los beneficios regulados en el artículo diecisiete del primero de los mencionados Decretos, cualesquiera que sean las clases de mejoras y de beneficiarios.



## TEXTO 9

Decreto 849/1970, de 21 de marzo, del Ministerio de la Gobernación, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registros, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas. (B.O.E. num 82, 6 abril 1970).

# MINISTERIO DE LA GOBERNACION

**DECRETO 849/1970, de 21 de marzo, por el que se actualizan algunas disposiciones vigentes en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas.**

El Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto, y sus disposiciones complementarias regulan los Laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

La creciente importancia no solamente sanitaria sino también económica y social, de las especialidades farmacéuticas, el incremento de su consumo y la conveniencia de adecuar la normativa vigente a la vista de las experiencias y resultados de los últimos años han aconsejado, dentro de las medidas en estudio para la mejor ordenación de las actividades farmacéuticas, actualizar alguna de las disposiciones en materia de registro, comercialización y publicidad de especialidades farmacéuticas.

Al referirse a este último aspecto se ha distinguido entre la publicidad dirigida al público en general, que se referirá a especialidades comunes de uso generalizado, de aquella otra dirigida a los profesionales sanitarios regulando la forma en que tales actividades publicitarias deberán desarrollarse, de acuerdo con lo previsto en el artículo quinto del Estatuto de la Publicidad, aprobado por Ley de once de junio de mil novecientos sesenta y cuatro, y con lo dispuesto en la base treinta y una de la Ley de veinticinco de noviembre de mil novecientos cuarenta y cuatro.

En su virtud, a propuesta del Ministro de la Gobernación, previo informe de la Comisión Interministerial para el estudio de los precios y comercialización de los productos farmacéuticos, y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día veinte de marzo de mil novecientos setenta,

## DISPONGO:

**Artículo primero.**—Para la resolución de las solicitudes de registro de las especialidades farmacéuticas, en armonía con el Decreto de diez de agosto de mil novecientos sesenta y tres y disposiciones complementarias, se considerarán los motivos de decisión previstos en el artículo treinta y cuatro de dicha disposición, así como se tendrán en cuenta las condiciones técnico-farmacológicas y analíticas que se detallan en los artículos siguientes.

La Dirección General de Sanidad cursará extracto de los expedientes de solicitudes de registro de nuevas especialidades farmacéuticas o de revisión de las existentes al Ministerio de Trabajo, que deberá evacuar informe, que no tendrá carácter vinculante, en el plazo de quince días hábiles.

**Artículo segundo.**—La documentación técnica que acompañará a la instancia para el registro de una especialidad farmacéutica deberá contener los datos y especificaciones que se expresan a continuación:

- a) Estudio de la acción farmacológica de la especialidad.
- b) Indicación terapéutica fundamental o fundamentales.
- c) Absorción y eliminación y, si procede, la determinación de niveles hemáticos.
- d) Toxicidad de la especialidad.
- e) Experiencias clínicas.
- f) Dosificación, indicando la dosis terapéutica usual, mínima y máxima, por toma y día.
- g) Contraindicaciones.
- h) Incompatibilidades.
- i) Intoxicación y posibles tratamientos de la misma.
- j) Justificación de la forma farmacéutica.
- k) Bibliografía distribuida por los epígrafes anteriores correspondientes.
- l) Resumen de la justificación farmacológica o clínica de la especialidad, con exposición específica y, cuando exista, del avance o ventajas que representa con respecto a sus similares terapéuticos.

Cuando se trate de especialidades farmacéuticas a base de asociaciones medicamentosas se señalará la acción terapéutica a que se dirige y la justificación de tal asociación.

**Artículo tercero.**—El estudio de la absorción y eliminación, después de la administración de la especialidad, se llevará a cabo siempre y cuando exista un método cualitativo para su determinación.

**Artículo cuarto.**—El estudio toxicológico general de la especialidad por la vía de administración, que podrá ser bibliográfico, deberá comprender:

- Toxicidad aguda.
- Toxicidad crónica.
- Tolerancia local.
- Teratogenia.

Los ensayos correspondientes a la toxicidad y teratogenia solamente serán exigibles cuando farmacológicamente sean necesarios y posibles.

**Artículo quinto.**—Cuando se trate de un nuevo principio activo, solo o asociado, la Dirección General de Sanidad exigirá la realización de experiencias clínicas en Centros adecuados españoles, y también cuando se trate de principios activos, solos o asociados, que pretendan aplicarse con indicaciones terapéuticas distintas de las conocidas.

En los demás casos el requisito relativo a experiencias clínicas se podrá considerar cumplimentado con la aportación de los propios trabajos realizados o de aquellos otros de reconocida solvencia científica que hayan sido recogidos en revistas u otros tipos de publicaciones, tanto nacionales como extranjeras.

**Artículo sexto.**—En los casos en que sea preceptiva la experimentación clínica, según los artículos anteriores o a petición del laboratorio interesado, dicha experimentación clínica en Centros españoles deberá acomodarse a lo previsto en el número veintuno de la Orden de doce de agosto de mil novecientos sesenta y tres, acompañándose a la solicitud el fundamento de la experiencia clínica a realizar con informe de la experimentación toxicológica practicada por el laboratorio.

**Artículo séptimo.**—Cuando la especialidad farmacéutica que se pretende registrar exija, como accesorios especiales, útiles dispositivos o artificios para su mejor utilización, se justificará la conveniencia de los mismos. Asimismo se justificará la inclusión de los excipientes que eleven desproporionalmente el precio de las especialidades.

**Artículo octavo.**—En las Memorias analíticas deberán incluirse los datos demostrativos de la estabilidad de la especialidad. Como consecuencia el laboratorio propondrá la fecha de caducidad en los casos que proceda.

**Artículo noveno.**—No se admitirán para cada especialidad más de dos formatos comerciales además del envase clínico, si procediera, justificándose en debida forma los que se pretenden, en relación con la aplicación terapéutica, posología usual y duración del tratamiento.

En caso de ampliaciones de registro será obligatorio mantener en vigor los formatos ya comercializados, salvo que se autorice otra cosa por la Dirección General de Sanidad, previa justificación del laboratorio interesado.

**Artículo diez.**—En el envase exterior no podrán figurar más datos o expresiones que los especificados en la Orden de doce de agosto de mil novecientos sesenta y tres, incluyendo las condiciones de conservación, si éstas fueran necesarias, y la referencia, en su caso y con caracteres inferiores, de la licencia o patente o los que con carácter general autorice la Dirección General de Sanidad. La etiqueta o envase interior no contendrá más datos de los consignados en el envase exterior, siendo preceptivo, como mínimo, el nombre de la especialidad y su contenido.

En la hoja de instrucciones o prospecto que puede acompañar al medicamento se consignarán las normas necesarias para su correcto uso o aplicación la dosis usual, contraindicaciones e incompatibilidades, así como las condiciones de conservación si fueran necesarias.

La o las indicaciones terapéuticas fundamentales de la especialidad o cualquier otro dato no indicado anteriormente se consignarán en el envase exterior y en la hoja de instrucciones o prospecto, si así se estima oportuno por la Dirección General de Sanidad, de oficio o a propuesta del laboratorio interesado.

**Artículo once.**—En el estudio económico se indicará el plazo en que se prevé ha de ser comercializada la especialidad, a partir de la fecha de su autorización de registro, plazo que no podrá exceder de quince meses. Transcurrido dicho plazo sin que la especialidad haya sido comercializada se entenderá caducada la autorización.

**Artículo doce.**—De acuerdo con lo dispuesto en el artículo anterior, los laboratorios comunicarán a la Dirección General de Sanidad la fecha en que comienza la elaboración de la especialidad para ser lanzada al mercado, en cada uno de sus forma-

tos, así como la fecha en que se ha establecido la comercialización por haberse realizado el suministro para su venta al público.

Artículo trece.—No se admitirán para las especialidades farmacéuticas nombres comerciales que puedan originar confusión o dar origen a errores en relación con sus indicaciones terapéuticas, así como aquellos que comprendan letras o números que no estén identificados con algún producto de los contenidos en su fórmula o concentración de la misma.

Artículo catorce.—Los nombres que hubieran sido comercializados para una especialidad anulada no podrán ser aplicados a otra hasta haber transcurrido un plazo no inferior a cuatro años desde la anulación de la primitiva.

Artículo quince.—Las muestras gratuitas solamente podrán entregarse desde la fecha de comercialización de la especialidad, en concepto de promoción de conocimiento clínico de la misma para los profesionales, durante un año. Posteriormente únicamente se facilitarán muestras previa petición escrita de los facultativos.

Quedan exceptuados los donativos que se realicen a Instituciones benéficas y los destinados a aliviar a una población afectada por una catástrofe o calamidad.

Artículo dieciséis.—Podrán calificarse como especialidades publicitarias de uso generalizado aquellas que sin requerir receta médica se dirijan a evitar pequeñas molestias o a facilitar el normal funcionamiento fisiológico. La calificación se realizará, con carácter discrecional y revisable, por la Dirección General de Sanidad, a petición del laboratorio interesado.

La publicidad de dichas especialidades dirigida al público en general tendrá carácter meramente informativo y estará sujeta a la previa autorización de la Dirección General de Sanidad.

La publicidad de las demás especialidades farmacéuticas únicamente podrá dirigirse a los profesionales sanitarios y se ajustará a lo dispuesto en el artículo sesenta y ocho y concordantes del Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto, y a las normas generales que, en su caso, se dicten por la Dirección General de Sanidad.

En las muestras gratuitas y en la publicidad dirigida al público en general y a los profesionales se hará constar el precio de la especialidad farmacéutica.

Artículo diecisiete.—La Dirección General de Sanidad comunicará al Ministerio de Industria, trimestralmente, una relación de los registros aprobados de nuevos preparados, indicando el número asignado a cada uno de ellos, el del preparado y el del laboratorio que vaya a fabricarlo.

En la concesión del registro de un nuevo preparado farmacéutico la Dirección General de Sanidad hará constar en la comunicación a los interesados que tal concesión es independiente de la autorización de ampliación que derivada de la misma pueda corresponderle al Ministerio de Industria.

#### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Primera.—Todos los laboratorios, en el plazo de un mes a partir de la entrada en vigor de esta disposición, deberán enviar a la Dirección General de Sanidad una relación de sus especialidades en vigor, en la que conste:

- Número de registro.
- Nombre de la especialidad.
- Forma farmacéutica.
- Formatos comerciales autorizados.
- Formatos comercializados y fecha de su comercialización.

Las declaraciones irán firmadas en todas sus hojas por el representante legal del laboratorio.

Durante este plazo solamente se admitirán a trámite aquellas solicitudes de los laboratorios relativas a convalidaciones o anulaciones de registro y certificados de exportación e importación.

Segunda.—Aquellas especialidades farmacéuticas ya registradas que no estuviesen comercializadas, quedarán caducadas si no lo fueren en plazo de quince meses a partir de la entrada en vigor de este Decreto.

Tercera.—Los laboratorios que tuvieran autorizada publicidad dirigida al público en general de alguna de sus especialidades podrán mantenerla durante el plazo máximo de la autorización, debiendo obtener para continuarla la calificación de especialidad publicitaria a que se refiere el artículo dieciséis.

#### DISPOSICIONES FINALES

Primera.—Quedan derogadas cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo dispuesto en este Decreto.

Segunda.—El presente Decreto entrará en vigor al día siguiente de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en Madrid a veintinueve de marzo de mil novecientos setenta.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de la Gobernación,  
TOMÁS GARICANO GORI

DECRETO 850/1970, de 21 de marzo, por el que se establecen determinadas modificaciones en la estructura orgánica del Ministerio de la Gobernación.

Desaparecidas las circunstancias que justificaron el establecimiento del cargo de Secretario general de la Dirección General de Sanidad, resulta posible ahora suprimirlo sin ocasionar por ello perjuicio a los Servicios del citado Centro directivo.

Por otra parte, las extensas tareas que la Dirección General de Administración Local tiene a su cargo en orden a la organización y funcionamiento de las Corporaciones Locales, al régimen administrativo y jurídico de sus bienes y a las autoridades y funcionarios de la Administración Local, se han venido a incrementar recientemente con el considerable volumen de trabajo que implican las necesarias e importantes reformas que diversos preceptos legales imponen. Parece, por tanto, indispensable dotar a la Dirección General de Administración Local de un Órgano funcional que al descargar al Director general de las funciones burocráticas de trámite le permita dedicarse a las inaplazables misiones que tiene encomendadas.

Se estima también que la índole de las tareas que la Comisión Central de Saneamiento y la Subdirección General de Población tienen atribuidas, aconseja modificar la adscripción de los Servicios Administrativos de las mismas, que encuentran más adecuado emplazamiento en la Dirección General de Política Interior y Asistencia Social.

De igual modo parece conveniente determinar la concreta adscripción del Archivo y la Biblioteca Generales del Departamento, que necesariamente han de serlo a la Secretaría General Técnica del mismo, por razones obvias de dirección y coordinación, de acuerdo con lo preceptuado en el artículo quince, b), del Decreto dos mil setecientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y siete, de veintisiete de noviembre.

Finalmente es de señalar que la reorganización que por este Decreto se lleva a cabo no entraña aumento alguno del gasto público, toda vez que la creación del nuevo cargo que en el mismo se establece se ve compensada por la supresión de otro de idéntico rango.

En su virtud, a propuesta del Ministro de la Gobernación, previa aprobación de la Presidencia del Gobierno y deliberación del Consejo de Ministro en su reunión del día veinte de marzo de mil novecientos setenta,

#### DISPONGO:

Artículo primero.—Queda suprimido el cargo de Secretario general de la Dirección General de Sanidad, creado por Decreto de veintiséis de julio de mil novecientos cincuenta y siete. Las funciones que tal cargo tenía atribuidas serán reasumidas por el Director general de Sanidad, encomendándose a la Secretaría de Despacho y Coordinación, además de las funciones de colaboración permanente e inmediata con el titular del Centro directivo que le vienen atribuidas por el Decreto tres mil trescientos cincuenta y nueve/mil novecientos sesenta y ocho, de veintiséis de diciembre, las de coordinación administrativa, estudio y propuesta y las demás que le encomiende el citado Director general.

Artículo segundo.—Bajo la inmediata dependencia del Director general de Administración Local existirá un Secretario general con categoría de Subdirector general, que tendrá a su cargo las funciones de coordinación administrativa de la Dirección, y las funciones que el Director general, en su caso, le delegue, sin perjuicio de las que corresponden al Servicio Nacional de Inspección y Asesoramiento de las Corporaciones Locales.

Artículo tercero. Uno.—El Director general de Política Interior y Asistencia Social tendrá la condición de Vocal Secretario general de la Comisión Central de Saneamiento, de la que formará parte como Vocal el Secretario general técnico del Ministerio de la Gobernación.

Dos. La Subdirección General de Población y, por consiguiente, la Secretaría Permanente de la Comisión Central de

#### **TEXTO 10**

Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, del Ministerio de la Gobernación, sobre regulación del Registro Farmacéutico. (B.O.E. num 156, 30 de junio 1973).

procedimiento para sustanciar las reclamaciones y las normas y garantías para la ejecución y efectos del mismo se ajustarán a lo que para estos fines dispone la Orden de 28 de julio de 1972.

Duodécimo.—En todo lo no regulado expresamente en la presente se aplicará, en cuanto proceda, la mencionada Orden de 28 de julio de 1972.

Lo que comunico a V. I. a los efectos oportunos.

Dios guarde a V. I. muchos años.

Madrid, 8 de junio de 1973.—P. D. el Subsecretario, Juan Rovira Tarazona.

Ilmo. Sr. Director general de Impuestos.

*ORDEN de 23 de junio de 1973 por la que se establece que los Pintores artísticos y Escultores tributen por el concepto de propiedad intelectual en el Impuesto sobre los Rendimientos del Trabajo Personal.*

Ilustrísimo señor:

La Orden de 26 de diciembre de 1972 dispuso que la actividad de pintura y escultura de adorno, heráldica, historia, género o retrato tributaría a partir de 1 de enero de 1973 por el Impuesto sobre los Rendimientos del Trabajo Personal, por lo que se hace preciso determinar el concepto por el que, dentro de este Impuesto, deben someterse a gravamen las citadas actividades.

Considerando que la Ley sobre la propiedad intelectual califica como tal la de todas las obras de arte pictórico y escultura.

El texto refundido del Impuesto, aprobado por Decreto 512/1967, de 2 de marzo, comprende en el ámbito fiscal de su título IV, como remuneraciones especiales, a la propiedad intelectual cuando el dominio de las obras pertenezca a sus autores.

Este Ministerio ha tenido a bien disponer:

Primero.—Los rendimientos que los propios autores obtengan de la venta, reproducción y exposición de obras de arte de pintura y escultura, cualquiera que sea el modo o la forma de expresión, se considerarán remuneraciones especiales derivadas de la propiedad intelectual, a efectos del Impuesto sobre los Rendimientos del Trabajo Personal.

Segundo.—La base imponible estará constituida por la diferencia entre los ingresos obtenidos, en cada año natural, por la venta de las obras y, en su caso, por la de los derechos de reproducción y exposición de las mismas, deducido el importe de los materiales empleados en la ejecución de cada una de las obras vendidas y el de las comisiones correspondientes a las ventas realizadas, aplicando a dicha diferencia el coeficiente de gastos del 25 por 100 establecido por la Orden de 20 de noviembre de 1964.

Tercero.—La base liquidable coincidirá con la imponible, a la que se aplicará el tipo de gravamen del 10 por 100.

Cuarto.—El ingreso directo se efectuará por declaración que formulará el contribuyente en modelo oficial T. P. 8 en el mes de enero de cada año con relación a los rendimientos obtenidos en el año inmediatamente anterior, establecido por la Orden citada, en la Delegación de Hacienda de su domicilio fiscal, acompañada del modelo T. P. 2, realizando el ingreso en el mismo acto de su presentación.

Quinto.—Serán de aplicación a estos contribuyentes cuantas normas tributarias rigen para los demás autores de la propiedad intelectual en cuanto les sean aplicables.

Sexto.—Lo dispuesto en la presente Orden entrará en vigor a partir de 1 de enero de 1973.

Lo que comunico a V. I. para su conocimiento y demás efectos.

Dios guarde a V. I. muchos años.

Madrid, 23 de junio de 1973.

BARRERA DE IRIMO.

Ilmo. Sr. Director general de Impuestos.

## MINISTERIO DE LA GOBERNACION

*DECRETO 1416/1973, de 10 de mayo, sobre regulación del Registro Farmacéutico.*

El sector de las especialidades farmacéuticas viene experimentando un avance técnico y un incremento industrial extraordinarios, que exigen de la Administración una atención especial, como pone de manifiesto en su artículo veinticuatro la Ley del III Plan de Desarrollo Económico y Social, texto refundido de quince de junio de mil novecientos setenta y dos.

Entre los puntos a considerar en el aludido sector se destacan, en principio, dos de ellos. El primero, el de una utilización del Registro de Especialidades que, por demasiado acentuada, puede resultar no conveniente. El segundo, el de la configuración del Registro en sí y de sus formalidades de ejecución. Es preciso, por una parte, que se perfilen, aún más, las exigencias técnicas que se vienen manteniendo y, por otra, que se haga más adecuada la tramitación para quienes demuestren la voluntad y la capacidad de fabricar y comercializar un preparado.

Para la ordenación de los aspectos citados, el procedimiento registral se articula en dos fases. La primera lleva consigo la anotación provisional, cuando el producto cumple los requisitos técnicos, económicos y jurídicos procedentes. La segunda supone la autorización de la especialidad y subsiguiente inscripción en el Registro, una vez que el peticionario acredite la suficiencia para su elaboración y venta, mediante la fabricación de un primer lote.

En su virtud, a propuesta del Ministro de la Gobernación y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día trece de abril de mil novecientos setenta y tres,

### DISPONGO:

Artículo uno.—Uno. La inscripción en el Registro Farmacéutico de un preparado como especialidad farmacéutica tendrá lugar cuando la Dirección General de Sanidad autorice su elaboración y venta, previas las comprobaciones de que respecto de la misma se cumplen los requisitos prevenidos en las normas vigentes.

Dos. Como fase previa a dicha inscripción, se efectuará la anotación provisional de la especialidad en el citado Registro, en la forma y con el alcance que se señalan en este Decreto.

Artículo dos.—Uno. La solicitud de inscripción de una especialidad será presentada en el Registro General de la Dirección General de Sanidad o en cualquiera de las oficinas previstas en el artículo sesenta y seis de la Ley de Procedimiento Administrativo. En dicha solicitud se consignarán los siguientes datos:

- a) Nombre y domicilio del laboratorio solicitante.
- b) Nombre del Director técnico Farmacéutico.
- c) Denominación provisional de la especialidad.
- d) Composición cualitativa y cuantitativa completas.
- e) Forma farmacéutica de elaboración.
- f) Contenido del envase y dosis por unidad.
- g) Indicaciones terapéuticas y posología.
- h) Plazo previsto de caducidad y de la especialidad y condiciones de su conservación y almacenamiento.
- i) Precio de venta al público.

Dos. La solicitud irá acompañada de un conjunto de documentos dividido, de forma bien diferenciada, en dos partes, cada una de las cuales contendrá los que se expresan en los párrafos siguientes de este artículo.

Tres. La primera parte estará compuesta por:

- a) Memoria farmacológica, terapéutica y clínica, en la que se contendrán las especificaciones que señala el artículo tres.
- b) Memoria analítica, que expresará las especificaciones a que se refiere el artículo cuatro.
- c) Especificación de los tipos de envases y pruebas de impresión de las cajas, etiquetas y prospectos, con las precisiones requeridas por el artículo cinco.
- d) Indicación del nombre y dirección del laboratorio, así como del precio propuesto de venta al público de la especialidad.

Cuatro. La segunda parte estará integrada por:

- a) Memoria farmacológica, terapéutica y clínica, que podrá ser una copia de la señalada en el apartado a) del precedente párrafo tres.

b) Copia de la especificación de los tipos de envases y pruebas de imprenta de las cajas, etiquetas y prospectos a que se refiere el apartado c) del párrafo anterior.

c) Estudio económico para fundamentar el precio que se propone para la especialidad.

Cinco. Por la Dirección General de Sanidad podrán determinarse cualesquiera otros documentos o precisiones de carácter técnico que deban acompañar a la solicitud. Asimismo, confeccionará, en su caso, los impresos que juzgue oportunos para facilitar y agilizar la presentación y trámite de unos y otros documentos.

Artículo tres.—Uno. En la Memoria farmacológica, terapéutica y clínica se consignarán los siguientes datos y especificaciones:

Uno. Nombre de la especialidad.

Dos. Composición cuantitativa completa.

Tres. Indicación terapéutica fundamental. Otras indicaciones.

Cuatro. Estudio de la acción farmacológica.

Cinco. Estudio farmacodinámico.

Seis. Estudio farmacocinético.

Siete. Estudios toxicológicos.

Ocho. Ensayos clínicos.

Nueve. Dosificación. Dosis terapéutica usual mínima y máxima por toma y día.

Diez. Indicaciones clínicas.

Once. Contraindicaciones.

Doce. Incompatibilidades y efectos secundarios.

Trece. Intoxicación y su tratamiento.

Catorce. Vía de administración. Justificación de la forma farmacéutica.

Quince. Justificación del número de unidades por envase de acuerdo con su uso terapéutico.

Dieciséis. Bibliografía.

Se efectuará la justificación farmacológica o clínica de la especialidad, con exposición específica, y cuando exista, del avance o ventajas que representa respecto a sus similares terapéuticos. Asimismo, y en el caso de asociaciones medicamentosas, la justificación de tal asociación y la acción terapéutica que se dirige.

Dos. Se expresarán, igualmente y en forma separada, los datos farmacológicos sobre los principios activos del preparado que se enumeran a continuación:

Uno. Nombre de la especialidad.

Dos. Nombre del principio activo. Denominación común internacional, si la tuviere.

Tres. Sinónimos.

Cuatro. Indicaciones terapéuticas.

Cinco. Estudio de la acción farmacológica.

Seis. Estudio farmacocinético.

Siete. Estudio farmacodinámico.

Ocho. Estudios toxicológicos.

Nueve. Niveles en sangre y líquidos del organismo.

Diez. Posibles vías de administración.

Once. Dosificación.

Doce. Contraindicaciones.

Trece. Incompatibilidades y efectos secundarios.

Catorce. Bibliografía.

Artículo cuatro.—Uno. En la Memoria analítica se detallarán los controles analíticos, especificaciones y procedimientos de ensayo de la especialidad farmacéutica, expresando:

Uno. Nombre de la especialidad.

Dos. Fórmula cuantitativa completa.

Tres. Forma farmacéutica.

Cuatro. Características físicas.

Cinco. Características físico-químicas.

Seis. Características farmacotécnicas.

Siete. Estudio de la acción «retard» o de liberación gradual.

Ocho. Descripción genérica del proceso de fabricación.

Nueve. Análisis cualitativo, en todos los casos, y cuantitativo, si es posible técnicamente, de los compuestos activos.

Diez. Determinación de los principios activos o de sus metabolitos en líquidos biológicos, siempre que sea posible técnicamente.

Once. Estudios farmacológicos.

Doce. Estudios farmacocinéticos.

Trece. Estudios toxicológicos.

Catorce. Estudios de teratogenicidad y cancerogénesis.

Quince. Pruebas de inocuidad y tolerancia local.

Dieciséis. Determinación de pirógenos.

Diecisiete. Pruebas de histamina y sustancias relacionadas. Dieciocho. Ensayos para la determinación de la esterilidad y de la contaminación microbiana.

Diecinueve. Estudios de biodisponibilidad, si su realización es técnicamente posible.

Veinte. Estudio de la estabilidad. Fecha de caducidad.

Veintiuno. Condiciones de su conservación y almacenamiento.

Veintidós. Otras especificaciones de interés para definir la especialidad farmacéutica.

Veintitrés. Bibliografía.

Dos. En forma separada, y para cada uno de los componentes de la especialidad, se reseñarán los datos analíticos siguientes:

Uno. Caracteres organolépticos.

Dos. Características físicas.

Tres. Características químicas.

Cuatro. Ensayos de identificación.

Cinco. Ensayos de pureza.

Seis. Valoración.

Siete. Bibliografía.

Artículo cinco.—En relación con el material de acondicionamiento, envases, etiquetas y prospectos a que se refiere la letra c) del párrafo tres del artículo dos, se darán las siguientes especificaciones:

Uno. Técnicas de comprobación de la exactitud de los elementos de dosificación (goteros, cucharas, válvulas microdosificadoras y otros).

Dos. Características analíticas de los materiales de envasado.

Tres. Modelo de etiquetas. Especificaciones.

Cuatro. Modelo de cartonajes. Especificaciones.

Cinco. Prospectos. Especificaciones.

Artículo seis.—Uno. A la vista de la documentación exigida por el artículo dos punto tres de este Decreto, el Centro Nacional de Farmacobiología llevará a cabo los estudios y comprobaciones pertinentes y emitirá su dictamen dentro del plazo de tres meses.

Dos. En dicho dictamen el Centro hará constar el número de muestras de la especialidad preciso para realizar el análisis de la misma, así como las precisiones o elementos técnicos que estime oportuno requerir del interesado, tales como muestra de los principios activos, cepas necesarias para su comprobación, aclaraciones a las técnicas analíticas o farmacológicas presentadas y otras.

Tres. Si el dictamen fuese favorable se seguirá la tramitación en los términos que previenen los artículos ocho y siguientes.

Artículo siete.—Uno. Si el dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología fuese desfavorable, habrán de razonarse sus fundamentos y se dará vista de lo actuado al solicitante, concediéndole un plazo de alegaciones en los términos que establece el artículo 91 de la Ley de Procedimiento Administrativo.

Dos. Transcurrido el plazo de alegaciones sin que el petionario presente escrito alguno, la Dirección General de Sanidad denegará el registro de la especialidad.

Tres. Si el solicitante presentara alegaciones discrepando del dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología, se remitirán a éste nuevamente las actuaciones para que en el plazo de treinta días rectifique o ratifique su informe.

Cuatro. Si hubiese rectificación continuará la tramitación del expediente en la forma prevenida por los artículos siguientes.

Cinco. Cuando el Centro ratifique su dictamen desfavorable, la Dirección General de Sanidad denegará el registro de la especialidad.

Artículo ocho.—Uno. Con base en el dictamen favorable del Centro Nacional de Farmacobiología, la Dirección General de Sanidad podrá autorizar la anotación provisional de la especialidad en el Registro Farmacéutico, señalando al mismo tiempo el precio que se estime procedente, a la vista de la propuesta del interesado y del informe de la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas.

Dos. Se dará un número provisional que se utilizará solamente en las incidencias de tramitación de la solicitud. Estará compuesto así: un número, que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro que tendrá cuatro cifras. Las dos primeras serán indicadoras del año en que se

pide el registro. Las dos segundas individualizarán al preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los solicitados por el laboratorio en ese año.

**Artículo nueve.—Uno.** La anotación provisional deberá notificarse al laboratorio interesado, que dispondrá del plazo de un año a partir de dicha notificación para fabricar un primer lote de la especialidad, que constará, como mínimo, de 2.500 ejemplares, salvo que a instancia suficientemente justificada del peticionario se decida otra cifra por la Dirección General de Sanidad, con arreglo a la acción terapéutica y demás características que concurren en el preparado.

**Dos.** En tales ejemplares se consignará el nombre de la especialidad y el número de Registro formado, según dispone el artículo trece punto tres, que a este solo efecto será comunicado al laboratorio interesado.

**Artículo diez.—Transcurrido el plazo de un año a que se refiere el artículo anterior sin que el laboratorio interesado haya fabricado el primer lote de ejemplares de la especialidad, se producirá la caducidad del expediente, quedando sin ulterior efecto el dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología, cancelada la anotación provisional de la especialidad y anulado el número de Registro, que no podrá ser utilizado en lo sucesivo.**

**Artículo once.** Una vez fabricado el primer lote, el peticionario lo comunicará a la Subdirección General de Farmacia y solicitará la visita del Inspector provincial de Farmacia, el cual recogerá las muestras convenientes según el artículo seis y precintará el resto del lote; igualmente recogerá las precisiones o elementos en el mismo precepto consignados, con destino al Centro Nacional de Farmacobiología.

**Artículo doce.—Uno.** Dicho Centro verificará los análisis oportunos y emitirá dictamen dentro del plazo de tres meses, que podrá ser prorrogado en casos especiales, comunicándose así al laboratorio interesado.

**Dos.** Transcurrido el citado plazo y, en su caso, la prórroga o prórrogas del mismo sin que se haya emitido el citado dictamen, el laboratorio podrá formular reclamación ante la Subdirección General de Farmacia para que compruebe el estado del dictamen y comunique al interesado lo procedente.

**Artículo trece.—Uno.** A la vista del dictamen favorable del Centro Nacional de Farmacobiología y de la tramitación por los servicios correspondientes de la Subdirección General de Farmacia de la documentación a que se refiere el artículo dos punto cuatro, emitirá informe la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas. En el plazo de los quince días siguientes, la Dirección General de Sanidad resolverá, concediendo o no la autorización de la especialidad farmacéutica, produciéndose la conversión en inscripción o la cancelación de la anotación provisional, según los casos.

**Dos.** En la autorización se hará constar el número de Registro de la especialidad. Estará compuesto así: un número, que mantendrá el laboratorio como clave de su identificación. Separado de este número por un guión, figurará otro de tres dígitos, que será el de orden correlativo que la especialidad tenga entre las elaboradas por el laboratorio de que se trate.

**Tres.** Se notificará la autorización al peticionario y simultáneamente al Inspector Provincial de Farmacia para que éste levante los precintos del lote. Los ejemplares del mismo podrán, a partir de este instante, ser comercializados.

**Artículo catorce.—Uno.** Cuando el dictamen del Centro Nacional de Farmacobiología a que se refiere el artículo doce fuere desfavorable, se procederá en la forma que señalan los párrafos uno, dos y tres del artículo siete. El laboratorio interesado, además de formular las alegaciones que estime pertinentes, podrá solicitar que se verifiquen nuevas pruebas analíticas en el citado Centro y designar dos técnicos titulados que las presencien. Todo ello de conformidad con lo establecido en los artículos ochenta y ocho, ochenta y nueve y noventa de la Ley de Procedimiento Administrativo.

**Dos.** Si de las pruebas a que se refiere el párrafo anterior se produjera el dictamen favorable del Centro Nacional de Farmacobiología, se estará a lo dispuesto en el artículo trece. En caso contrario, se elevarán todas las actuaciones, junto con las observaciones que hayan podido formular los técnicos designados por el laboratorio, a la Dirección General de Sanidad para la resolución que proceda.

**Tres.** El laboratorio interesado tendrá opción a la elaboración de un segundo lote, bien sea renunciando a formular las alegaciones y petición de nuevas pruebas a que se refieren los párrafos anteriores o bien después de la resolución desfavorable de la Dirección General. Este segundo lote deberá estar

fabricado antes de los seis meses a partir de la notificación de esta última resolución y se someterá a lo establecido en los artículos once, doce, trece y párrafos uno y dos del presente artículo.

**Cuatro.** La Inspección Provincial de Farmacia mantendrá el precinto e intervención de los lotes producidos hasta tanto se dé cumplimiento a lo previsto en el párrafo tres del artículo trece, o bien procederá a su destrucción cuando la resolución sea negativa.

**Artículo quince.—Uno.** De modo excepcional, y cuando a criterio de la Dirección General de Sanidad sea oportuno por las circunstancias concurrentes, podrá autorizarse la inscripción en el Registro de una especialidad farmacéutica extranjera que no se haya de fabricar en España, sino importar ya plenamente dispuesta para su venta al público.

**Dos.** En tales casos se seguirán las normas previstas en este Decreto, con las particularidades del párrafo siguiente.

**Tres.** La solicitud del peticionario señalará su nombre y domicilio, el del farmacéutico garante de la especialidad, la denominación definitiva y las consignaciones del artículo dos-uno, en sus apartados d) y siguientes. A dicha solicitud habrán de acompañar las dos partes de documentos prevenidas en el artículo dos-dos. En la segunda parte se incluirán poder para registrar que ostente el representante español y certificado de que la especialidad se halla legalizada en el país de origen.

**Cuatro.** La autorización que se hubiere obtenido habrá de renovarse cada tres años, si lo desea el interesado y la Dirección General de Sanidad así lo cree conveniente, previos los informes y asesoramientos que estime oportunos.

**Artículo dieciséis.—El Centro Nacional de Farmacobiología mantendrá un representante en el Pleno y en la Comisión Delegada de la Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas.**

**Artículo diecisiete.—Uno.** La Junta Asesora de Especialidades Farmacéuticas designará una Subcomisión que se encargará expresamente, bajo las directrices de aquella, de realizar los estudios y labores pertinentes para la confección de un catálogo permanentemente actualizado de precios de las materias primas propias de la elaboración de las especialidades. Por la Junta, en consecuencia, se efectuarán los asesoramientos y propuestas adecuadas en tal sentido a la Dirección General de Sanidad.

**Dos.** El precio que se fijará a cada una de dichas sustancias en el catálogo habrá de ofrecer posibilidad de ser obtenido por todo laboratorio.

**Tres.** La indicada Subcomisión estará integrada por los siguientes representantes en la Junta: uno de la Dirección General de Sanidad, que actuará de Presidente; uno de la Comisaría del Plan de Desarrollo; uno por cada uno de los Ministerios de Hacienda, Trabajo, Industria y Comercio; uno por el Sindicato Nacional de Industrias Químicas. A tal efecto se ampliará la Junta para acoger la presencia como Vocal de la misma de un representante del Ministerio de Hacienda.

#### DISPOSICIONES FINALES

**Primera.—Los artículos uno al quince, ambos inclusive, del presente Decreto entrarán en vigor el uno de enero de mil novecientos setenta y cuatro.**

**Segunda.—Por el Ministerio de la Gobernación, y en su caso por la Dirección General de Sanidad, se dictarán las disposiciones adecuadas o adoptarán las previsiones necesarias para el mejor desarrollo y cumplimiento de las prescripciones señaladas en el presente Decreto, de acuerdo con las necesidades que cada momento exija a fin de conseguir una eficaz regulación del Registro.**

**Tercera.—El acceso al Registro y el número de especialidades y nuevas solicitudes correspondientes a cada laboratorio será regulado por el Ministerio de la Gobernación, previo informe de la Organización Sindical, en función, entre otros factores, de la clasificación que de los laboratorios farmacéuticos realice el Ministerio de Industria en aplicación de lo dispuesto en el Decreto de ordenación de la industria farmacéutica.**

**Cuarta.—Quedan derogados, a partir de uno de enero de mil novecientos setenta y cuatro, los artículos dieciséis, diecisiete, dieciocho y diecinueve del Real Decreto de nueve de febrero de mil novecientos veinticuatro; los párrafos uno y cuatro del artículo treinta y dos; el artículo treinta y tres y el párrafo uno del artículo treinta y cuatro del Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto; los artículos trece, quince, dieciséis, diecisiete, dieciocho y diecinueve de la Orden de doce de agosto de mil novecientos sesenta y tres; el artículo dos del Decreto ocho-**

cientos cuarenta y nueve mil novecientos setenta, de veintinueve de marzo; así como, cuantas disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en el presente Decreto.

Así lo dispongo por el presente Decreto, dado en Madrid a diez de mayo de mil novecientos setenta y tres.

FRANCISCO FRANCO

El Ministro de la Gobernación,  
TOMAS GARICANO GONÍ

## MINISTERIO DE TRABAJO

DECRETO 1417/1973, de 10 de mayo, sobre modificación de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social.

Dentro del cuadro de la acción protectora de la Seguridad Social la prestación farmacéutica ha mantenido una línea de constante progreso y desarrollo, habiéndose producido en esta evolución un sensible incremento de costes y desviaciones en el uso de las especialidades farmacéuticas, que hacen precisa la revisión de aquélla:

En este sentido, la Ley veinticuatro mil novecientos setenta y dos de veintinueve de junio, sobre financiación y perfeccionamiento de la acción protectora de la Seguridad Social en su disposición final quinta, número dos, encomienda al Gobierno y al Ministerio de Trabajo, en la esfera de sus respectivas competencias, la misión de introducir en las normas reguladoras de esta prestación las modificaciones que resulten precisas para lograr, con la colaboración de la Organización Sindical, su perfeccionamiento y la reducción del creciente incremento de sus costes globales.

Se trata, por tanto, de adoptar, partiendo del actual nivel alcanzado, una serie de medidas que permitan actuar favorablemente sobre oferta y demanda de especialidades farmacéuticas, así como también lograr en los beneficiarios un mayor conocimiento e información sobre el uso de la prestación en aras de una adecuada y correcta asistencia médico-farmacéutica.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Trabajo y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día trece de abril de mil novecientos setenta y tres,

### DISPONGO:

Artículo primero.—En cumplimiento de lo dispuesto en la disposición final quinta, número dos, de la Ley veinticuatro mil novecientos setenta y dos, de once de junio, sobre financiación y perfeccionamiento de la acción protectora de la Seguridad Social, se adoptan las medidas que se establecen en los artículos siguientes, y la prestación farmacéutica de la Seguridad Social queda modificada en la forma y condiciones establecidas en el presente Decreto y en sus disposiciones de aplicación y desarrollo.

Artículo segundo.—Uno. Sin perjuicio de lo establecido en las normas sanitarias sobre la materia, se constituye, en el Instituto Nacional de Previsión, la Junta reguladora de las especialidades farmacéuticas dispensables en la Seguridad Social.

Esta Junta, presidida por el Delegado general del Instituto Nacional de Previsión o persona en quien delegue, estará constituida por un representante de las Fuerzas Armadas, designado por el Alto Estado Mayor; un representante de la Dirección General de Sanidad y otro de la de Industrias Químicas y de la Construcción; un representante del Consejo General de Colegios Médicos, otro del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, cinco representantes de la Organización Sindical, de los cuales dos serán empresarios y dos trabajadores de las Agrupaciones Sindicales respectivas, y dos Médicos y dos Farmacéuticos designados por el Presidente de la Junta, actuando como Secretario un funcionario del Instituto Nacional de Previsión.

Las actuaciones de dicha Junta, en cuanto órgano colegiado, se regirán por lo dispuesto en el presente Decreto.

Dos. Las funciones de la Junta, a que se refiere el número anterior, serán las siguientes:

a) Elevar a la Dirección General de la Seguridad Social propuestas concernientes a especialidades farmacéuticas individua-

lizadas que a la vista de una conjunta consideración de la ordenación del consumo y de los fines terapéuticos y clínicos de la Seguridad Social, en relación con las formas farmacéuticas, tamaños y precios, no se estimen precisas para la prestación de su asistencia farmacéutica, o su dispensación exija especiales medidas de control.

b) Proponer la no dispensabilidad de las especialidades farmacéuticas, en cuya composición figuren materias primas que hayan sido objeto de los concursos previstos en el artículo once del Decreto de diez de mayo de mil novecientos setenta y tres sobre ordenación de la industria farmacéutica, y no hayan sido elaboradas, dichas especialidades, con materias primas fabricadas por la Empresa o Empresas adjudicatarias de los mismos.

c) Proponer al Ministerio de Trabajo, a través de la Dirección General de la Seguridad Social, la cuantía de la participación de los beneficiarios en el importe de las distintas especialidades farmacéuticas.

d) Informar en los procedimientos incoados por el Instituto Nacional de Previsión en las materias a que se refiere el número uno del artículo sexto del presente Decreto.

Tres. Las propuestas a que se refieren los apartados a) y b) del número dos de este artículo se presentarán a la Junta por la Delegación General del Instituto Nacional de Previsión o por el Consejo Nacional de Trabajadores, a través de sus representantes en dicha Junta.

Artículo tercero.—Uno. La Dirección General de la Seguridad Social resolverá sobre las propuestas a que se refieren los apartados a) y b) del número dos del artículo anterior que le sean elevadas por la Junta, con audiencia de los interesados, por un plazo de ocho días.

Dos. La Resolución que ponga fin al procedimiento podrá decir:

a) La no dispensabilidad de una o varias especialidades farmacéuticas.

b) La imposición por el Delegado general del Instituto Nacional de Previsión del visado de recetas previo a la dispensación farmacéutica o visado de ofertas previo al suministro directo de especialidades, en tanto continúe apreciándose en su consumo las circunstancias que hacen necesaria esta medida de control.

c) Instar de la Dirección General de Sanidad la modificación de precios de las especialidades objeto del expediente.

Artículo cuarto.—No obstante lo dispuesto en el apartado a) del número dos del artículo anterior, cuando por razones de urgencia u otras circunstancias excepcionales se receten especialidades no dispensables por la Seguridad Social se procederá al reintegro de la totalidad o parte del importe de las mismas por la Entidad gestora, de acuerdo con las condiciones que por el Ministerio de Trabajo se determinen.

Artículo quinto.—Uno. Para ser dispensadas en la Seguridad Social las especialidades farmacéuticas, sólo deberán ser objeto de información científica y económica al personal sanitario.

Dos. El régimen de topes máximos de precio previsto en el número cuatro del artículo ciento siete de la Ley de la Seguridad Social podrá señalarse para las especialidades de un solo laboratorio.

Artículo sexto.—Uno. Se encomienda al Instituto Nacional de Previsión vigilar el cumplimiento de las condiciones exigidas para la dispensación de las especialidades farmacéuticas en el ámbito de la Seguridad Social, de acuerdo con lo dispuesto en el presente Decreto y demás disposiciones vigentes, dando cuenta a la Dirección General de la Seguridad Social de la inobservancia de las mismas y proponiendo las medidas que en cada caso estime pertinentes para corregirlas. Para llevar a cabo estos cometidos reforzará la Inspección Médica y Farmacéutica de los Servicios Sanitarios.

Dos. Asimismo corresponde al Instituto Nacional de Previsión el proceso y control de la prestación farmacéutica, particularmente de los suministros, tanto directos que hayan de aplicarse en las Instituciones cerradas o abiertas de la Seguridad Social, como los efectuados a través de las Oficinas de Farmacia y de las contribuciones de cuantos intervienen en la financiación de dicha prestación.

Artículo séptimo.—El Ministerio de Trabajo en coordinación con la Sanidad Nacional, a través del Instituto Nacional de Previsión y con la colaboración de los Consejos Generales de Colegios Médicos y Farmacéuticos y de la Organización Sindical, pondrá en ejecución una acción planificada y general de educación sanitaria relativa a la prestación farmacéutica de la



## **TEXTO 11**

Real Decreto 3451/1977, de 1 de diciembre, del Ministerio de Sanidad y Seguridad Social, sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas (B.O.E. num 20, 24 de enero de 1978).

nal referente a la convocatoria para cubrir en propiedad, mediante oposición libre, una plaza de Técnico de Administración General.

Resolución del Ayuntamiento de Sardanyola (Barcelona) referente a la convocatoria para cubrir en propiedad, por el procedimiento de oposición restringida, una plaza de Aparejador.

Resolución del Cabildo Insular de Tenerife referente a la provisión en propiedad, mediante pruebas selectivas restringidas, de las plazas de Profesor auxiliar de Solfeo que se citan.

PAGINA

1680

1680

1681

Resolución del Cabildo Insular de Tenerife referente a la provisión en propiedad, mediante pruebas selectivas restringidas, de las plazas de Profesor auxiliar de Piano que se citan.

Resolución del Cabildo Insular de Tenerife referente a las pruebas selectivas restringidas para cubrir en propiedad cinco plazas de Programadores del Servicio de Informática.

Resolución del Cabildo Insular de Tenerife referente a las pruebas selectivas restringidas para proveer las plazas que se citan.

PAGINA

1681

1681

1681

## I. Disposiciones generales

### MINISTERIO DE TRABAJO

**2052** *RESOLUCION de la Dirección General de Trabajo por la que se hace extensivo al personal de la Marina Mercante el calendario de fiestas laborales para 1978.*

Ilustrísimos señores:

La Ley de Bases sobre Condiciones de Trabajo en la Marina Mercante, aprobada en 19 de diciembre de 1951, establece en su base VIII que anualmente fijará el Ministerio de Trabajo los días que deben considerarse como festivos no recuperables, incluyendo siempre entre ellos la festividad de Nuestra Señora del Carmen. Parecida norma contiene la Ordenanza del Trabajo para el sector en su artículo 151.

Publicado por Real Decreto 3308/1977, de 21 de diciembre último, el calendario general de fiestas laborales para el año 1978, no existía motivo para dejar excluido de él al personal comprendido en la Ordenanza de Trabajo de la Marina Mercante, toda vez que la festividad de Nuestra Señora del Carmen coincide este año en domingo.

Por lo expuesto, esta Dirección General resuelve ser de aplicación al personal comprendido en la Ordenanza de la Marina Mercante para el año 1978 el mismo calendario de fiestas aprobado por Real Decreto 3308/1977, de 21 de diciembre del pasado año, publicado en el «Boletín Oficial del Estado» de 28 de diciembre de 1977.

Lo que digo a VV. II. para su conocimiento y efectos.

Dios guarde a VV. II.

Madrid, 13 de enero de 1978.—El Director general, José Miguel Prados Terriente.

Ilmos. Sres. Delegados provinciales de Trabajo.

### MINISTERIO DE AGRICULTURA

**2053** *RESOLUCION de la Dirección General de la Producción Agraria por la que se establece nuevo plazo para la admisión de ejemplares en el Registro Fundacional del Libro Genealógico de la Raza Morucha.*

El desarrollo del Libro Genealógico de la Raza Morucha está evidenciando la existencia de interesantes efectivos de ganado de dicha raza con condiciones adecuadas para su inscripción en el Registro Fundacional de dicho Libro.

A fin de resolver la dificultad que se ofrece para las inscripciones que en beneficio de la mejora puedan realizar, la Asociación Nacional de Criadores de Ganado Vacuno de Raza Selecta ha solicitado de esta Dirección General la apertura transitoria de inscripción de reproductores de la raza en citado Registro Fundacional.

Esta Dirección General considera procedente aumentar los efectivos inscritos en el Libro Genealógico de la Raza Morucha, a fin de reforzar el potencial de selección de la misma.

En consecuencia, y en virtud de las atribuciones conferidas por el Decreto 733/1973, de 29 de marzo («Boletín Oficial del Estado» de 16 de abril de 1973), por el que se aprueban las Nor-

mas Regulatoras de Libros Genealógicos y de Comprobación de Rendimientos del Ganado, esta Dirección General ha resuelto lo siguiente:

Apartado único.—Se autoriza la inscripción de ejemplares en el Registro Fundacional del Libro Genealógico de la Raza Morucha, de acuerdo con las normas y requisitos establecidos en la legislación vigente, durante un plazo transitorio de seis meses, contados a partir de la fecha de publicación de la presente Resolución.

Lo que comunico a los efectos oportunos.

Dios le guarde.

Madrid, 30 de diciembre de 1977.—El Director general, Sebastián M. Llompart.

Sr. Subdirector general de la Producción Animal.

### MINISTERIO DE SANIDAD Y SEGURIDAD SOCIAL

**2054** *REAL DECRETO 3451/1977, de 1 de diciembre, sobre promoción, información y publicidad de los medicamentos y especialidades farmacéuticas.*

La publicidad juega un importante papel en la moderna economía, puesto que con ella se dan a conocer los productos y sus cualidades con el objeto de intensificar su venta y consumo.

Sin embargo, la «publicidad farmacéutica», por su propia naturaleza, debe estar presidida y regida por reglas bien distintas y particulares: ha de permitir que ella misma sea vehículo de información completa de los facultativos y eventualmente del público, al objeto de conocer los preparados medicinales, favorecer su correcta prescripción y las mejores condiciones de utilización, para obtener la máxima eficacia y rentabilidad terapéutica y sanitaria.

La «publicidad farmacéutica» ha de ser lo más estricta posible, correspondiendo a las autoridades sanitarias fijar los parámetros en que ha de desenvolverse, dentro de las normas de la Ley sesenta y uno/mil novecientos sesenta y cuatro, de once de junio, que aprueba el Estatuto de la Publicidad; la Ley catorce/mil novecientos sesenta y seis, de dieciocho de marzo, de Prensa e Imprenta; el Decreto setecientos cuarenta y tres/mil novecientos sesenta y seis, de treinta y uno de marzo, y otras disposiciones complementarias y concordantes.

El Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto, constituye, entre otras disposiciones sanitarias, la base reguladora de la publicidad de las especialidades farmacéuticas, tanto de la dirigida a los profesionales como al público, así como de las «muestras gratuitas» y de las contribuciones o aportaciones a actos científicos por los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

En su aplicación se han dictado normas para su desarrollo, especialmente las contenidas en las Ordenes ministeriales de siete de enero y siete de abril de mil novecientos sesenta y cuatro y Resolución de cinco de mayo de mil novecientos sesenta y cuatro, además de algunas circulares de la Dirección General de Sanidad, con las que si bien se ha ido adecuando y poniendo al día, han originado cierta heteroge-

neidad, que precisa una reordenación concordante con las exigencias científicas y técnicas que ahora precisa la Administración en las autorizaciones de nuevas especialidades farmacéuticas. Además, con estas normas se contribuirá a una deseable clarificación del arsenal terapéutico, en la promoción del mismo y de la precisa y eficaz información de los facultativos, así como el mejor aprovechamiento de los recursos, costos, calidad y eficacia de los medicamentos.

La información, no sólo científica y técnica, sino también la económica, es el único medio válido o admisible para que los facultativos y demás personal sanitario conozcan los medicamentos y especialidades farmacéuticas. Por ello, en el texto de este Real Decreto se recogen y regulan los diferentes aspectos y requisitos que deben reunir los elementos informativos: la prohibición para el ofrecimiento que directa o indirectamente, puedan efectuar las Empresas preparadoras y demás Entidades relacionadas con el consumo de medicamentos, como estímulos de promoción, y en el mismo sentido la participación como receptores de tales estímulos.

Especial consideración se dedica a la regulación de las «muestras gratuitas», a las aportaciones y subvenciones, aunque a actos puramente científicos se destinen, y a las publicaciones y demás medios de difusión, incluidos los audiovisuales; es decir, a la «información» y a la «publicidad», aquella dirigida a los facultativos y ésta al gran público, sometiendo una y otra a autorización administrativa previa.

No se ha olvidado que los medios de comunicación y difusión, desde la promulgación del Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto, han sufrido, además de un gran incremento, profundas transformaciones, y se precisa establecer qué medios merecen ser o no soportes válidos para la publicidad y la información de las especialidades farmacéuticas en unos casos, y determinar la correcta promoción, a través de ciertas actividades, en otros.

En su virtud, de conformidad con el dictamen del Consejo de Estado, a propuesta del Ministro de Sanidad y Seguridad Social y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día uno de diciembre de mil novecientos setenta y siete,

## DISPONGO:

### CAPITULO PRIMERO

#### *Ámbito de aplicación*

Artículo primero.—Este Real Decreto se aplicará a toda información o publicidad que en cualquier forma, directa o indirecta, se efectúe de los medicamentos y especialidades farmacéuticas de uso humano, y de los establecimientos y Empresas que elaboren, transformen, almacenen, distribuyan, dispensen, vendan o apliquen aquéllos, así como a los objetos, aparatos y métodos presentados como favorecedores y preventivos de tratamientos y diagnósticos.

Artículo segundo.—En cuanto puedan ser objeto de promoción, información o publicidad quedarán sometidos a lo previsto en este Real Decreto:

- Los preparados higiénicos que contengan sustancias de acción terapéutica o tóxica en dosis iguales o superiores a las fijadas para cada una de ellas.
- Los productos y preparados dentífricos y similares.
- Las fórmulas magistrales elaboradas por las Oficinas de Farmacia.
- Los preparados dietéticos y los alimentos de régimen o especiales, en cuya composición se incluyan sustancias químicas o biológicas, que confieren a estos preparados propiedades particulares.
- Los preparados del Registro Especial de Plantas Medicinales.
- Las suturas, gasas y demás apósitos estériles.
- Cualquiera otros que con similares características existan o puedan existir en el futuro en el mercado.

### CAPITULO II

#### *Disposiciones generales*

Artículo tercero.—Se prohíbe a los laboratorios de especialidades farmacéuticas, almacenistas y demás establecimientos, Empresas y personas físicas o jurídicas dedicados a la elaboración, distribución, venta y dispensación de medicamentos y preparados comprendidos en los artículos primero y segundo dar u ofrecer directa o indirectamente primas u obsequios de

cualquier naturaleza y valor intrínseco a los facultativos en ejercicio clínico, a sus parientes, familiares o personas de su convivencia y a Organismos o Entidades en los que aquéllos presten su colaboración como tales, así como la aceptación por aquellas personas y Entidades relacionadas con la adquisición, prescripción, venta, dispensación o aplicación de dichos preparados o como consecuencia del desempeño de funciones sanitarias específicas.

Artículo cuarto.—Se entiende por información de medicamentos la difusión de los mensajes de información científica y económica que de los mismos se haga, dirigidos a los facultativos Médicos y Odontólogos en ejercicio clínico y a los Farmacéuticos de Oficina de Farmacia de la distribución farmacéutica y de los Centros hospitalarios.

Artículo quinto.—Uno. Los medicamentos y, en su caso, las especialidades farmacéuticas de uso humano inscritas y autorizadas en los Servicios correspondientes de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica sólo serán objeto de información científica y económica por las Empresas elaboradoras a los facultativos Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos a través de los medios indicados en el artículo sexto, que estén dirigidos a los mismos gratuitamente o por suscripción onerosa.

Dos. Se exceptuarán aquellos preparados o especialidades farmacéuticas que, de acuerdo con lo establecido en el artículo cuarenta y seis sean declarados por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica como «publicitarios», de los que se podrá efectuar propaganda y publicidad a través de cualquier medio de difusión.

Tres. En todo caso, tanto la información como la publicidad incluirán la mención expresa del precio de venta al público.

Artículo sexto.—Uno. La información de medicamentos sólo podrá efectuarse a través de:

- La «visita médica».
- Las instrucciones escritas o prospectos que acompañan a los envases de las especialidades farmacéuticas registradas.
- Los impresos que los laboratorios dirijan directamente o a través de la «visita médica» a los facultativos Médicos, Odontólogos y Farmacéuticos.
- Las «muestras gratuitas» de las especialidades farmacéuticas autorizadas para tales efectos.
- Las inserciones y anuncios en publicaciones técnicas y/o profesionales, dirigidas a los facultativos y demás sanitarios, así como los artículos y trabajos científicos que traten o hagan referencia a preparados registrados y autorizados por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.
- Los medios audiovisuales que se utilicen como difusores exclusivos de información científica y de carácter técnico profesional entre facultativos en ejercicio.
- La que se efectúe en forma de conferencias científicas, ciclos de trabajo, mesas redondas y similares.

Dos. Se reputará ilegal cualquier información de medicamentos que no se efectúe a través de los medios indicados en el punto anterior.

Artículo séptimo.—Los Médicos y Odontólogos en ejercicio clínico, así como los Farmacéuticos con Oficina de Farmacia, Directores Técnicos Farmacéuticos de la distribución farmacéutica y demás profesionales y empleados dependientes de aquéllos o de Instituciones hospitalarias y sanitarias, no podrán ser Delegados de visita médica, Representantes, Comisionistas ni Agentes informadores de propaganda o publicidad de los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

Artículo octavo.—Toda información sobre especialidades farmacéuticas, además de no inducir a error, se ajustará a la ficha técnica que para cada especialidad farmacéutica se aprueba por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, a propuesta del Centro Nacional de Farmacobiología, o, en defecto de ésta, se ajustará a la Memoria Farmacológica y/o al prospecto aprobado de la especialidad de que se trate, debiendo contener como mínimo los datos que se establecen en el artículo veintinueve.

Artículo noveno.—Se entiende por publicidad de medicamentos toda divulgación que de los mismos se haga dirigida al público en general.

La publicidad de medicamentos habrá de cumplir con los principios contenidos en el artículo sexto de la Ley sesenta y uno mil novecientos sesenta y cuatro, de once de junio.

Artículo diez.—La publicidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas, tanto directa como indirecta, queda prohibida y tendrá la consideración de ilegal, salvo en los casos a que se refiere el punto dos del artículo quinto, de acuerdo con el artículo cuarenta y seis.

Artículo once.—Tanto en la información de medicamentos como en los casos autorizados de publicidad, se prohíben:

- a) Las expresiones gráficas que porporcionan seguridad de curación o estén acompañadas de testimonios sobre las ventajas o cualidades del producto o de su potencia y originalidad.
- b) Las referencias, directas o indirectas, a acciones o conductas sancionables por las Leyes penales, así como las frases, añadidos y montajes que excedan de la misión informativa.
- c) Las referencias textuales o no que presupongan un trato de favor en la prescripción y dispensación de una determinada especialidad farmacéutica o medicamento.
- d) La que tienda a presentar como indiferente o superflua la consulta facultativa.

### CAPITULO III

#### *Aportaciones y subvenciones de los laboratorios de especialidades*

Artículo doce.—A tenor de lo establecido en el artículo tercero queda prohibida toda contribución y subvención, directa o indirecta, de los laboratorios o almacenes de especialidades farmacéuticas, a reuniones, congresos y demás actos similares, organizados por facultativos Médicos, Odontólogos, Farmacéuticos y de cualesquiera otras personas y Entidades físicas o jurídicas que tuvieran relación con la elaboración, distribución, prescripción, venta, dispensación y aplicación de productos, preparados medicinales y especialidades farmacéuticas de uso humano, salvo que las mismas, que lo serán siempre en metálico, se apliquen exclusivamente a actividades de índole puramente científica, tales como conferencias, lecciones, coloquios, proyecciones y publicaciones, siendo los laboratorios responsables del destino dado a sus aportaciones, independientemente de la que corresponde a las organizaciones de los referidos actos.

Artículo trece.—Uno. Las solicitudes de ayuda que los congresos o similares formulen a los laboratorios o almacenes de especialidades farmacéuticas lo serán por escrito a éstos, acompañadas del programa de todos los actos y del presupuesto de los mismos con el detalle de su aplicación y con especial indicación de los puramente científicos, y estarán firmadas por el Presidente o Secretario del Comité organizador o persona autorizada, las cuales serán responsables de su tramitación, datos indicados, recepción de la aportación y destino de la misma.

Dos. En caso de ser una Sociedad, Corporación, Asociación o Fundación la organizadora, deberán aportarse, además, los datos relativos a los medios económicos propios que la misma destine a dichos actos, así como el justificante de que está inscrita en el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social y de que cuenta con Estatutos o Reglamentos aprobados por la autoridad competente.

Tres. El laboratorio o almacén fijará libremente la cantidad que destina como aportación o subvención, la cual no podrá representar ni la exclusividad del presupuesto, ni será de cuantía superior al diez por ciento de la destinada para los actos científicos.

Cuatro. Si la suma de las aportaciones de los laboratorios o almacenes a un mismo acto superara el presupuesto fijado, el Comité organizador o persona responsable del mismo procederá a reajustarlos proporcionalmente a las cuantías recibidas de cada laboratorio, procediendo a la devolución de los sobrantes a aquéllos.

Si el congreso o reunión similar disfrutase de ayudas de Organismos oficiales, las cuantías aportadas por éstos serán deducidas de la cantidad presupuestada para los actos científicos.

Artículo catorce.—Los laboratorios o almacenes de especialidades deberán guardar las peticiones de solicitud de aportaciones que se les formulen, así como toda documentación y justificantes de la misma, de su recepción y/o devolución por el congreso o similar durante dos años, a efectos del control y de la inspección a que se refiere el artículo diecisiete.

Artículo quince.—Uno. Los Comités organizadores de los actos o la persona responsable de ellos quedan obligados a remitir a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, al término de los mismos y en el plazo de un mes, una certificación acreditativa de las aportaciones recibidas, así como de que han sido invertidas en cumplimiento de lo establecido en el artículo doce.

Dos. El incumplimiento o alteración de este requisito, además de ser sancionado como corresponda según esta reglamentación, supondrá la prohibición de aportaciones en actos posteriores.

Artículo dieciséis.—Las aportaciones efectuadas por los laboratorios o almacenes de especialidades farmacéuticas para contribuir a un congreso, reunión o acto similar no les faculta para realizar información de medicamentos o publicidad a través de «stands» de exposición, paneles o similares de los mismos, los cuales, en todo caso, quedan sometidos a las normas y requisitos que regulan estas dos actividades en el presente Real Decreto.

Artículo diecisiete.—Uno. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica podrá inspeccionar, fiscalizar y obtener cualquier dato o información de los congresos, reuniones y similares respecto de las aportaciones que a los mismos se realicen, así como de los de su aplicación o destino y de los laboratorios de especialidades farmacéuticas, a tenor del artículo catorce.

Dos.—Asimismo, podrá acordar que las aportaciones y subvenciones que se refiere este capítulo sean canalizadas a través de los servicios del Departamento o de otro Organismo público, interviniendo en forma directa en su distribución y control.

### CAPITULO IV

#### *Premios, becas y viajes de estudio*

Artículo dieciocho.—Uno. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo tercero, las contribuciones o subvenciones de los laboratorios de especialidades, destinados a premios de y para investigación, trabajo y estudios, becas y bolsas de viajes que estén relacionados con las ciencias médico-farmacéuticas o de carácter profesional, sólo serán donadas:

a) Directamente, cuando los destinatarios no ejerzan clínicamente la profesión, si se trata de facultativos Médicos y Odontólogos, o cuando éstos y demás profesionales y estudiantes no estén o vayan a estar directa o indirectamente y vinculados a la distribución, prescripción y aplicación de las especialidades farmacéuticas.

b) Las no directas, cuando las aportaciones o subvenciones sean distribuidas, y en su caso adjudicadas, por Entidades como el Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Reales Academias, Juntas de Facultades, Corporaciones profesionales y otras, de forma que éstas los sometan a las condiciones previstas por sus reglamentos y/o a las decisiones exclusivas de sus tribunales.

Artículo diecinueve.—Los laboratorios o almacenes, por cada contribución o subvención que efectúen de acuerdo con el artículo anterior, lo pondrán en conocimiento de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, indicando en la comunicación:

a) La cuantía de la aportación y, en su caso, la distribución, si el destino es para más de un premio, beca, viaje o similares.

b) Condiciones de la contribución o aportación y de las que deben reunir y cumplir los posibles beneficiarios.

c) Temas de los trabajos, duración, lugar y cuantos datos se estimen precisos, a efectos de lo establecido en el artículo anterior.

d) El nombre de las personas, Organismo o Entidad destinataria o depositaria, con indicación del domicilio y de la constitución del tribunal, si fuese preciso, y del sistema de adjudicación.

Artículo veinte.—Uno. Al igual que se establece en el artículo diecisiete para el control y fiscalización de las aportaciones para premios, investigación, becas y similares, los servicios de inspección de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica quedan facultados para solicitar y comprobar y obtener los datos que precisen.

Dos. Los laboratorios o almacenes serán responsables del

incumplimiento y del destino dado a estas aportaciones de ayuda que no cumplan los presupuestos establecidos en el artículo diecinueve.

## CAPITULO V

### La «visita médica»

Artículo veintiuno.—La «visita médica» es un medio válido que utilizan los laboratorios a efectos de esta disposición, y cuando la requieran los facultativos, para proporcionarles información de medicamentos. También por este medio podrán recibir y transmitir a los laboratorios las observaciones que se les formulen sobre utilización y resultados obtenidos con los medicamentos.

Artículo veintidós.—La información de medicamentos que se dé a través de la «visita médica» será objetiva y habrá de versar de acuerdo con el artículo octavo en:

- a) La entrega de la ficha técnica aprobada por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, si la especialidad la tuviera.
- b) La composición del preparado o especialidad farmacéutica.
- c) Las acciones farmacológicas y la aplicación terapéutica atribuida.
- d) Las contraindicaciones, efectos secundarios y demás advertencias y observaciones que sean precisas.
- e) La posología.
- f) Las presentaciones, los formatos y precios.

## CAPITULO VI

### Información de medicamentos en prospectos

Artículo veintitrés.—Además de lo indicado en el artículo octavo para la información de medicamentos y especialidades farmacéuticas, la que figure en las instrucciones del material de envase y de los prospectos deberán ajustarse y regirse por las normas contenidas en el Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto, y disposiciones complementarias, así como las que se dicten por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.

## CAPITULO VII

### Información de medicamentos en publicaciones

Artículo veinticuatro.—Uno. Se entienda por información de medicamentos en publicaciones la efectuada en revistas, boletines, libros y similares de contenido científico y/o profesional dirigidas exclusivamente a los Médicos, Odontólogos, Farmacéuticos y demás profesionales relacionados con la fabricación, distribución, dispensación y aplicación de dichos preparados, sean de distribución gratuita o suscripción periódica o esporádica y editadas por los laboratorios de especialidades farmacéuticas, Organismos oficiales o particulares y Empresas editoriales, que reúnen las condiciones establecidas en el artículo diez del Decreto setecientos cuarenta y tres/mil novecientos sesenta y seis, de treinta y uno de marzo.

Dos. También tendrá esta consideración la información comprendida en el apartado uno, punto c), del artículo sexto de esta disposición.

Artículo veinticinco.—No se consideran soporte válido para la información escrita de medicamentos y especialidades farmacéuticas las publicaciones de contenido no especial, de acuerdo con el artículo diez del Decreto setecientos cuarenta y tres/mil novecientos sesenta y seis, de treinta y uno de marzo, de cualquier índole de difusión pública, tanto si su distribución es o no por suscripción onerosa.

Artículo veintiséis.—Uno. Los laboratorios de especialidades farmacéuticas sólo podrán insertar información sobre sus preparados y actividades en aquellas publicaciones a que se refiere el artículo veinticuatro, que se considerarán soporte válido para información facultativa cuando el contenido científico, profesional, o ambos a la vez, no sea inferior al porcentaje del total de sus páginas que determine la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.

Dos. Las páginas y espacios de estas publicaciones ocupadas y destinadas a anuncios de laboratorios y medicamentos o especialidades farmacéuticas, así como las eventuales inserciones, no tendrán tal consideración de páginas de contenido científico o profesional a efectos del conjunto a que se refiere el párrafo anterior.

Tres. En estas publicaciones, en un mismo número, sólo podrán insertarse mensajes, hojas y anexos una sola vez y con un máximo de dos páginas por preparado o especialidad farmacéutica.

Cuatro. En toda la información impresa a que se refiere este artículo, el tamaño tipográfico o de la letra del texto referido a las contraindicaciones, interacciones, incompatibilidades, efectos secundarios y precauciones no será inferior al empleado para indicar la acción farmacológica y/o terapéutica del preparado.

Artículo veintisiete.—Uno. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica autorizará como soporte válido tales publicaciones, sin cuyo requisito no se podrá incluir en las mismas información de medicamentos o de especialidades farmacéuticas.

Dos. Las Empresas editoras de las publicaciones solicitarán de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica el certificado de soporte válido, para lo cual acompañarán a su petición un ejemplar o maqueta de la publicación.

Tres. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica podrá reconsiderar, tanto para autorizar como para revocar, las autorizaciones de soporte apropiado en caso de adecuación de la publicación o de incumplimiento de lo establecido en el artículo veintiséis.

Artículo veintiocho.—La Dirección General de Ordenación Farmacéutica podrá solicitar de los editores y/o de los laboratorios la remisión de ejemplares de publicaciones o de cualesquiera otro de los medios descritos en el artículo veinticuatro para el debido control de la información en las mismas.

Asimismo podrá reglamentar y regular la elaboración y distribución de las publicaciones a que se refieren los apartados uno, punto c), del artículo sexto y dos del artículo veinticuatro.

Artículo veintinueve.—La información sobre medicamentos o especialidades farmacéuticas a que se refiere el artículo cuarto o que se realice a través de algunos de los medios descritos en el artículo veinticuatro habrá de reunir todas y cada una de las siguientes condiciones y características:

a) Estar ajustados los textos a la ficha técnica aprobada por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, a propuesta del Centro Nacional de Farmacobiología, y en su defecto a la Memoria Farmacológica y/o al prospecto de la especialidad de que se trate, aprobado por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica, que deberá contener:

- Indicaciones terapéuticas fundamentales.
- Contraindicaciones e incompatibilidades.
- Interacciones con otros fármacos o con alimentos.
- Efectos secundarios, incluido el riesgo de hábito o dependencia.
- Precauciones que hayan de adoptarse si procediera.

- b) Tratamiento a seguir en caso eventual de accidentes.
- c) Condiciones especiales de conservación, si las requiere.
- d) Fórmula cuantitativa, con la denominación común internacional para sus componentes, y en su defecto, de existir otras, la más importante.
- e) Dosificación usual.
- f) Formatos comercializados autorizados y precios al público.
- g) Nombre de la especialidad y del laboratorio preparador.

## CAPITULO VIII

### La información de medicamentos a través de medios audiovisuales

Artículo treinta.—La información de medicamentos a Médicos y Odontólogos suministrada a través de medios audiovisuales, como cintas impresas, films, cassettes, video-cassettes y similares se ajustará en todo a las normas de información en publicaciones contenidas en esta disposición.

Artículo treinta y uno.—Uno. Cuando se trate de utilizar estos medios, las Empresas propietarias lo pondrán en conocimiento de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica para que así conste:

Los aparatos de reproducción no podrán ser propiedad de los laboratorios de especialidades farmacéuticas.

Dos. Asimismo dicho Centro directivo conocerá los Centros hospitalarios donde estén instalados y el responsable de su correcta utilización cuando de información de medicamentos y especialidades farmacéuticas se trate.

Tres. En caso de aparatos de reproducción video-cassettes, solicitados por suscripción por los Médicos particulares, sus nombres, direcciones y especialidad serán asimismo comunicados a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.

Artículo treinta y dos.—En el mensaje informativo de estos medios audiovisuales, además de cumplirse con las normas y condiciones que se determinan en esta disposición para la información en publicaciones, habrán de reunirse los siguientes requisitos:

- a) El programa informativo será exclusivamente científico y no inductor de prescripciones determinadas.
- b) La inserción de los mensajes informativos de especialidades farmacéuticas no superará el veinte por ciento de la total extensión del soporte utilizado, computado en tiempo.

Artículo treinta y tres.—En cualquier caso, la inserción de información de medicamentos en programas audiovisuales no se hará de preparados y productos que estén conexonados con el texto científico del mismo.

Artículo treinta y cuatro.—Las Empresas de los medios audiovisuales informarán a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica con tiempo suficiente del contenido de cada film, cassette o video-cassette antes de su distribución, al objeto de que por los servicios de inspección se fiscalice el cumplimiento de lo establecido en la presente disposición.

#### CAPITULO IX

##### Muestras gratuitas

Artículo treinta y cinco.—Los ejemplares de especialidades farmacéuticas destinados a la información entre los facultativos y Odontólogos, así como para los ensayos e investigación clínica, según se establece en el apartado b) del artículo sexto, tendrán la consideración de «muestras gratuitas».

Artículo treinta y seis.—No podrán elaborarse, ni por consiguiente suministrarse, «muestras gratuitas» de especialidades farmacéuticas más que en las que se cumplan las dos siguientes condiciones:

Una. Durante dos años, contados desde la fecha de autorización de la especialidad farmacéutica.

Dos. Que la especialidad farmacéutica reúna alguno de los siguientes requisitos:

- a) Que su fórmula esté constituida por un principio o principios activos farmacológicos que por ser novedad en el campo terapéutico precise del previo conocimiento de los facultativos.
- b) Que aun no tratándose de un principio de los referidos en el anterior apartado, su preparación o forma farmacéutica sean nuevas o estén dirigidas a la administración por vía distinta de las utilizadas y suponga además una ventaja terapéutica respecto de aquellas.
- c) Que aun siendo conocido farmacológica y terapéuticamente el o los principios activos, se hubieran descubierto acciones farmacológicas nuevas y por consiguiente tenga nueva aplicación terapéutica.

Artículo treinta y siete.—En cualquier caso de los indicados en el artículo precedente o de duda sobre su interpretación, el laboratorio preparador deberá pedir con la solicitud del registro de la especialidad el permiso para elaborar «muestras gratuitas» de la misma. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica, previo informe del Centro Nacional de Farmacobiología, resolverá o indicará dicha autorización, conjuntamente con la elaboración y registro de la especialidad farmacéutica.

Artículo treinta y ocho.—Los ejemplares de «muestras gratuitas» tendrán un contenido, en unidades o capacidad, igual a alguno de los formatos autorizados como especialidad farmacéutica en venta.

Artículo treinta y nueve.—El material de acondicionamiento en los envases de «muestras gratuitas», cualquiera que sea éste, habrá de reunir las mismas características y condiciones que los envases de venta, con las siguientes excepciones:

- a) Se suprimirá el precinto de la Seguridad Social.
- b) Se indicará en letra impresa y bien visible la leyenda de «muestras gratuitas, prohibida su venta». En aquellos envases de imposible impresión se adoptarán los sistemas que, libremente elegidos por el laboratorio, permitan la identificación con garantía.

Artículo cuarenta.—No se autorizarán «muestras gratuitas», aun reuniendo las condiciones indicadas en los artículos treinta y cinco y treinta y seis, cuando se trate de especialidades farmacéuticas con principios activos estupefacientes, psicótropos que causen dependencia y de aquellas otras sustancias que la Dirección General de Ordenación Farmacéutica determine mediante resolución.

Artículo cuarenta y uno.—Los laboratorios de especialidades farmacéuticas llevarán contabilidad, control del destino y número de ejemplares de las «muestras gratuitas» elaboradas, distribuidas y/o suministradas.

Artículo cuarenta y dos.—Los servicios de inspección de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica efectuarán las visitas que estimen oportunas en orden a la vigilancia y control correspondiente a lo establecido en los artículos anteriores.

#### CAPITULO X

##### Publicidad de medicamentos

Artículo cuarenta y tres.—Uno. Toda publicidad, dirigida al público, de medicamentos, especialidades farmacéuticas y demás productos y preparados a que se refieren los artículos primero y segundo, y de acuerdo con el concepto que de la misma se establece en el artículo noveno de esta disposición, estará sujeta en cualquier caso a la aprobación previa de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.

Dos. Asimismo deberá ser previa la aprobación de la publicidad relativa a los laboratorios de especialidades farmacéuticas y demás Empresas relacionadas con la elaboración y distribución de los productos y preparados a que se refieren los artículos primero y segundo.

Artículo cuarenta y cuatro.—Los laboratorios y demás Empresas relacionadas con la elaboración de medicamentos, especialidades farmacéuticas y demás productos y preparados comprendidos en los artículos primero y segundo de esta disposición no podrán enviar a la Prensa, emisoras de radio y televisión ni a otros medios o sistemas de publicidad, ni éstos insertar anuncios y propaganda de dichos preparados que no vayan acompañados del documento acreditativo de la aprobación para hacer publicidad.

Artículo cuarenta y cinco.—En todo caso, queda prohibida, y no podrá en ningún caso ser autorizada, la siguiente publicidad dirigida al público:

- a) La publicidad por correo y cualquier otra forma de publicidad directa.
- b) La de especialidades farmacéuticas para las que esté establecida la prescripción y dispensación obligatoria en receta médica.
- c) La realizada a favor de especialidades farmacéuticas, medicamentos, productos y preparados destinados a combatir aquellas enfermedades que señala la Orden ministerial de siete de enero de mil novecientos sesenta y cuatro y las que en su día determine el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social.
- d) La que desfigure o exagere las virtudes de los productos preparados, medicamentos y especialidades farmacéuticas.
- e) La que induzca a la automedicación y/o eludir la prescripción médica, presente ésta como superflua o la acoja como refrendo de garantía.
- f) La que publique testimonios de curación, ventajas o cualidades del medicamento, producto, preparado y especialidad farmacéutica.

Artículo cuarenta y seis.—Uno. Las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos y productos que cuenten con la aprobación de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica para efectuar publicidad tendrán, a todos los efectos, el carácter de «Especialidades, medicamentos o preparados publicitarios».

Dos. En cualquier caso de duda, previa petición del interesado, la Dirección General de Ordenación Farmacéutica determinará cuándo un medicamento, especialidad farmacéutica o producto tienen la condición de publicitarios.

Artículo cuarenta y siete.—Corresponde a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica organizar los servicios de control de publicidad de medicamentos, así como los de fiscalización e inspección del cumplimiento de las normas contenidas en este Real Decreto.

## CAPITULO XI

## Faltas y sanciones

Artículo cuarenta y ocho.—Se considerarán como faltas leves las contravenciones a lo preceptuado en el presente Real Decreto que no se hallen consignadas entre las graves o muy graves.

Artículo cuarenta y nueve.—Se reputarán faltas graves:

- a) La reincidencia en una misma falta leve.
- b) La información de medicamentos a través de medios distintos a los establecidos en el artículo sexto y el cumplimiento del artículo séptimo.
- c) La información de medicamentos que no se ajuste a la ficha técnica y/o a los textos aprobados por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica para la especialidad de que se trate.
- d) El incumplimiento o alteración de lo establecido en el artículo catorce, apartado uno, del artículo quince y artículo diecinueve.
- e) Las contribuciones o subvenciones de los laboratorios que, aun contando con la autorización, les den un destino diferente al indicado en los artículos doce y dieciocho.
- f) La inserción de información de medicamentos en publicaciones y medios audiovisuales que no cuenten con la autorización y/o permiso de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica como soporte válido o no se ajusten a los apartados uno, tres y cuatro del artículo veintiséis.
- g) La elaboración y distribución de «muestras gratuitas» de especialidades farmacéuticas y otros preparados que no cuenten con la autorización de la Dirección General de Ordenación Farmacéutica o que no cumplan con lo establecido en los artículos treinta y seis, treinta y nueve y cuarenta y uno.
- h) Toda publicidad dirigida al público que suponga infracción de los artículos cuarenta y tres y cuarenta y cuatro.
- i) El incumplimiento de lo dispuesto en el apartado uno del artículo treinta y uno, así como la información que se difunda que no cumpla lo establecido en los artículos treinta y dos y treinta y tres.

Artículo cincuenta.—Se conceptuarán como faltas muy graves:

- a) La reincidencia en una misma falta grave.
- b) Dar u ofrecer directa o indirectamente los laboratorios de especialidades farmacéuticas y demás Empresas y establecimientos dedicados a la elaboración, distribución y venta de medicamentos y especialidades farmacéuticas, primas u obsequios a personas y Entidades referidas en el artículo tercero, así como la aceptación de tales ofrecimientos por los facultativos en ejercicio.
- c) La información y publicidad de medicamentos que no estén autorizados e inscritos por la Dirección General de Ordenación Farmacéutica.
- d) La infracción de lo establecido en los artículos once y cuarenta y cinco.
- e) Las contribuciones o subvenciones a que se refieren los artículos doce y dieciocho, que no se atengan a las normas establecidas en los mismos.
- f) La elaboración y distribución de «muestras gratuitas» de preparados estupefacientes y psicotrópicos y otras sustancias, según determina el artículo cuarenta.
- g) El incumplimiento de lo dispuesto en el artículo diez en la publicidad de medicamentos y especialidades farmacéuticas.

Artículo cincuenta y uno.—Uno. Las faltas leves se castigarán con las siguientes sanciones:

- a) Apercibimiento.
- b) Multa de cinco mil a cincuenta mil pesetas.

Dos. Las faltas graves o muy graves se sancionarán con:

- a) Multas de cincuenta mil a un millón de pesetas.
- b) En los supuestos del apartado f) del artículo cincuenta, prohibición de la elaboración y venta de la especialidad o especialidades farmacéuticas hasta el plazo de un año.
- c) En los supuestos de los apartados b), c), e) y g) del artículo cincuenta, la anulación hasta un año de la autorización de funcionamiento del laboratorio o de la Empresa responsable.
- d) Anulación definitiva de la autorización de funcionamiento, bien del laboratorio o de las instalaciones de la Empresa responsable.

Tres. Con independencia de las sanciones previstas en los anteriores apartados, la Dirección General de Ordenación Farmacéutica podrá proceder al comiso de los medicamentos, especialidades farmacéuticas, preparados y material que hayan sido intervenidos.

Artículo cincuenta y dos.—La gravedad o trascendencia de los hechos, así como la intención con que hayan sido ejecutados, determinarán la importancia de las sanciones. La autoridad que las imponga podrá acordar el fraccionamiento del pago de las mismas.

Artículo cincuenta y tres.—Al ordenarse la instrucción del expediente cabrá que se acuerde, sin perjuicio de la responsabilidad que puede resultar para el o los inculpaados:

- a) La inmediata retirada del mercado del preparado o especialidad farmacéutica del material de publicidad o de información y de las «muestras gratuitas».
- b) Con independencia del expediente administrativo que se instruya, podrá dar cuenta a los Tribunales ordinarios y a las Corporaciones, por si se derivasen acciones a ejecutar por otras competencias.

Artículo cincuenta y cuatro.—Uno. Corresponderá a la Dirección General de Ordenación Farmacéutica y al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social la imposición de sanciones a toda persona, natural o jurídica, que infrinja lo dispuesto en el presente Real Decreto.

Dos. El Ministerio de Sanidad y Seguridad Social impondrá:

- a) Multas, cuando excedan de 500.000 pesetas.
- b) Anulación definitiva de la autorización de funcionamiento del laboratorio o de las instalaciones de la Empresa responsable.

Tres. La Dirección General de Ordenación Farmacéutica podrá acordar todas las demás sanciones no especificadas en el párrafo anterior.

Cuatro. El procedimiento sancionador se ajustará a los trámites previstos en la Ley de Procedimiento Administrativo.

## DISPOSICION TRANSITORIA

Se establece el plazo de un año a partir de la publicación en el «Boletín Oficial del Estado» del presente Real Decreto para que los laboratorios de especialidades farmacéuticas y demás Entidades y personas naturales o jurídicas adecuen a su normativa los medios, sistemas y conciertos, tanto en materia de información como de publicidad de medicamentos.

## DISPOSICIONES FINALES

Primera.—Uno. Las condiciones y requisitos que para el suministro de «muestras gratuitas» establece el artículo treinta y seis podrán ser exigidos para los demás medios de promoción, información y publicidad en los casos, forma y plazos que determine el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social.

Dos. Se faculta asimismo al Ministerio de Sanidad y Seguridad Social para que por interés sanitario, orden público, exceso de consumo y orientación del mismo, oídos los Consejos Generales de Colegios Profesionales, suspenda total o parcialmente por periodos determinados tanto la información de medicamentos y especialidades farmacéuticas, a través de alguno o algunos de los medios establecidos en el artículo sexto, como la publicidad al público, en su caso.

Segunda.—Por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social se dictarán las disposiciones complementarias de este Real Decreto.

Tercera.—Queda derogado el capítulo VII del Decreto dos mil cuatrocientos sesenta y cuatro/mil novecientos sesenta y tres, de diez de agosto; la Orden ministerial de siete de abril de mil novecientos sesenta y cuatro, la Resolución de la Dirección General de Sanidad de cinco de mayo de mil novecientos sesenta y cuatro y demás disposiciones que se opongan a lo establecido en este Real Decreto.

Dado en Madrid a uno de diciembre de mil novecientos setenta y siete.

JUAN CARLOS

El Ministro de Sanidad y Seguridad Social,  
ENRIQUE SANCHEZ DE LEON

## **TEXTO 12**

Real Decreto 424/1988, de 29 de abril, del Ministerio de Sanidad y Consumo, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos. (B.O.E. num 108, de 5 de mayo de 1988).



# MINISTERIO PARA LAS ADMINISTRACIONES PUBLICAS

**11080** *REAL DECRETO 423/1988, de 29 de abril, por el que se modifica el Real Decreto 849/1985, de 5 de junio, que desarrolló el apartado 1.4 de la disposición adicional novena de la Ley 30/1984, de 2 de agosto, de Creación del Cuerpo Superior de Letrados del Estado.*

La disposición adicional novena 1.4 de la Ley 30/1984, de 2 de agosto, de Medidas para la Reforma de la Función Pública, creó el Cuerpo Superior de Letrados del Estado, disponiendo que en el mismo se integrasen los funcionarios pertenecientes a los Cuerpos de Abogados del Estado, Técnico de Letrados del Ministerio de Justicia, Letrados de la Dirección General de los Registros y del Notariado y Letrados del Consejo de Estado. La referida disposición adicional fue desarrollada por Real Decreto 849/1985, de 5 de junio.

La sentencia del Tribunal Constitucional 99/1987, de 11 de julio, que resuelve el recurso de inconstitucionalidad interpuesto contra determinados preceptos de la citada Ley, mantiene la existencia del Cuerpo Superior de Letrados del Estado, si bien declara inconstitucional la integración en el mismo de los funcionarios procedentes del Cuerpo de Letrados del Consejo de Estado.

En consecuencia, resulta conveniente modificar la composición del Tribunal seleccionador establecida en el artículo 2.6 del anteriormente citado Real Decreto 849/1985, de 5 de junio, y que está prevista para el ingreso en el Cuerpo formando parte de él los Letrados del Consejo de Estado.

En su virtud, a iniciativa del Ministerio de Justicia y a propuesta del Ministro para las Administraciones Públicas, con informe de la Comisión Superior de Personal, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 29 de abril de 1988,

## DISPONGO:

Artículo único.-El artículo 2.º, apartado 6, del Real Decreto 849/1985, de 5 de junio, queda redactado de la siguiente forma:

«Artículo 2.º 6. El Tribunal se compondrá de siete miembros:

Presidente: El Subsecretario de Justicia, que podrá delegar en el Director general del Servicio Jurídico del Estado o en un Letrado-Jefe con categoría de Subdirector general.

Vocales: Un Magistrado del Tribunal Supremo, designado por el Consejo General del Poder Judicial; dos Catedráticos de Universidad de alguna de las disciplinas relacionadas con el programa de oposiciones, designados a propuesta del Consejo de Universidades; un funcionario del Ministerio para las Administraciones Públicas, con categoría de Subdirector general, designado por el Secretario de Estado para la Administración Pública, y dos Letrados del Estado nombrados por el Ministerio de Justicia, de los cuales desempeñará las funciones de Secretario el que figure en la relación del Cuerpo con menor antigüedad.»

## DISPOSICION FINAL

El presente Real Decreto entrará en vigor al día siguiente al de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Dado en Madrid a 29 de abril de 1988.

JUAN CARLOS R.

El Ministro para las Administraciones Públicas,  
JOAQUÍN ALMUNIA AMANN

# MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

**11081** *REAL DECRETO 424/1988, de 29 de abril, de reforma del procedimiento de registro de especialidades farmacéuticas y otras normas sobre medicamentos.*

La normativa comunitaria en materia de especialidades farmacéuticas, contenida principalmente en la Directiva del Consejo 65/65/CEE, de 26 de enero, y sus modificaciones posteriores, establece una regulación diferente en determinados aspectos a la existente actualmente en nuestro país.

Sin perjuicio de la adaptación de la citada normativa comunitaria que posteriormente puede efectuarse recogiendo en su totalidad todos los aspectos actualmente sujetos a regulación comunitaria, en el momento presente resulta absolutamente imprescindible proceder a una reforma del procedimiento del registro de especialidades farmacéuticas vigente en nuestro país para suprimir del mismo, en un primer paso y con carácter transitorio hasta dicha adaptación, aquellos extremos que resultan incompatibles tanto con el derecho comunitario en general como con el procedimiento de registro establecido por las citadas Directivas Comunitarias.

Este es, en última instancia, el objetivo pretendido por el presente Real Decreto, cuyas innovaciones más importantes son las siguientes:

- Eliminación de la clasificación previa que estableciera el Real Decreto 3152/1977, de 7 de noviembre.
- Supresión del requisito de fabricar un primer lote.
- Fijación de un plazo ordinario de ciento veinte días para toda la tramitación.
- Exigencia de las denominaciones comunes internacionales en las especialidades farmacéuticas a base de monofármacos, en aras de facilitar la uniformidad internacional, así como mayor clarificación y racionalidad de la información.

El presente Real Decreto, dictado en base a la competencia que atribuye al Estado el artículo 149.1.16 de la Constitución Española, así como el artículo 40.5 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, pretende, por otro lado, delimitar y coordinar las funciones y responsabilidades de los Centros directivos del Ministerio de Sanidad y Consumo intervinientes en el procedimiento de autorización y registro de especialidades farmacéuticas, con arreglo a una división del trabajo acorde con la nueva estructura orgánica, creada por el Real Decreto 1943/1986, de 19 de septiembre.

Asimismo, de acuerdo con lo dispuesto en el artículo 96 de la Ley General de Sanidad, se establece el procedimiento de renovación anual de la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas, como instrumento previo necesario para la agilización e informatización del Registro, así como para evitar la existencia en el mercado de medicamentos sin titular responsable.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos los sectores afectados, previo informe del Ministerio para las Administraciones Públicas, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 29 de abril de 1988,

## DISPONGO:

Artículo 1.º Quedan derogados los artículos 1.º, número 2, 9.º, 10, 11, 12, 14 y disposición final tercera del Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, que regula el registro farmacéutico.

Art. 2.º Los artículos 6.º, 7.º, 8.º y 13 del Decreto 1416/1973, de 10 de mayo, sobre regulación del registro farmacéutico, quedan redactados de la siguiente forma:

«Art. 6.º 1. A la vista de la documentación exigida en el artículo 2.º, número 3, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios efectuará su bastanteo, la evaluación general del expediente de solicitud de autorización y la decisión final sobre la autorización del producto. El Instituto de Salud «Carlos III» actuará como órgano de apoyo científico-técnico, al objeto de, en su caso, realizar las comprobaciones analítico-experimentales tocantes a las características físico-químicas, biológicas o microbiológicas y toxico-farmacológicas de la especialidad que procedan, para lo que la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios le remitirá la documentación adecuada.

Se dará un número provisional que se utilizará solamente en las incidencias de tramitación de la solicitud, y que estará compuesto de la siguiente manera: Un número, que mantendrá como propio el laboratorio a modo de clave de identificación. Separado de este número por un guión figurará otro, que tendrá cuatro cifras, las dos primeras serán indicadoras del año en que se pide la autorización, las dos segundas individualizarán al preparado consignando el número de orden correlativo que el mismo tenga entre los solicitados por el laboratorio en ese año.

2. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios requerirá al solicitante, en caso necesario, de acuerdo con el Instituto de Salud «Carlos III», las precisiones o elementos técnicos y estudios complementarios que se estime oportunos, referidos a la documentación mencionada en el artículo 2.º, números 3 y 4, así como, en su caso, una o varias muestras del producto terminado y de las materias primas de los componentes activos necesarios para el análisis y comprobación de la especialidad. Formulada este requerimiento, quedará interrumpido el plazo al que se refiere el artículo 13, hasta el momento de recepción de lo solicitado. Las muestras deberán ser presentadas en el plazo máximo de un año, transcurrido el cual se dará cumplimiento a lo dispuesto en el artículo 99 de la Ley de Procedimiento Administrativo. Finalizado el plazo que determina el citado precepto, quedará sin efecto la solicitud de autorización.

3. Una vez el solicitante tenga dispuestas las muestras a que se refiere el apartado anterior, lo comunicará a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y solicitará la visita de inspección, mediante la cual se recogerán o precintarán las muestras convenientes, incluidas las necesarias para los análisis contradictorio y dirimente.

4. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios remitirá las muestras a que hace mención el apartado 3 anterior al Centro Nacional de Farmacobiología, para llevar a cabo los controles y análisis correspondientes, quien emitirá el oportuno dictamen.

5. A la vista de dicho dictamen y de los demás estudios que procedan, el Centro Nacional de Farmacobiología y la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos realizarán un informe de evaluación.

6. Si dicho informe fuese favorable y una vez concedida audiencia al interesado, de acuerdo con lo previsto en el artículo 91 de la Ley de Procedimiento Administrativo, la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos elevará propuesta de Resolución a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, continuándose la tramitación en los términos que previenen los artículos 8.º y 13.º.

«Art. 7.º 1. Si el informe fuese desfavorable habrán de razonarse sus fundamentos y se dará vista de lo actuado al solicitante, concediéndole un plazo de alegaciones en los términos que establece el artículo 91 de la Ley de Procedimiento Administrativo.

2. Transcurrido dicho plazo sin que el peticionario presente escrito alguno o formule alegaciones, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios denegará la autorización de comercialización de la especialidad.

3. Si el solicitante presentara alegaciones, serán tenidas en cuenta por la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos, y el Centro Nacional de Farmacobiología, en su caso, que en el plazo de un mes deberán rectificar o ratificar su informe de evaluación. Dicha Subdirección General elevará propuesta definitiva de resolución a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

4. Si hubiese rectificación continuará la tramitación del expediente en la forma prevista en los artículos 8.º y 13.º.

5. En caso contrario, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios denegará la autorización de la especialidad.»

«Art. 8.º A la vista del informe de evaluación, de la propuesta del interesado, así como de los estudios económicos pertinentes, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios señalará el precio de la especialidad farmacéutica con arreglo a la legislación vigente.»

«Art. 13 1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios resolverá, concediendo o no la autorización de la especialidad farmacéutica dentro del plazo de ciento veinte días desde la presentación de la solicitud.

En casos excepcionales, este plazo podrá prorrogarse por un periodo de noventa días. Se notificará esta prórroga al solicitante antes de la expiración del referido plazo.

2. En la autorización se hará constar el número de registro de la especialidad.

3. Las autorizaciones y revocación de especialidades farmacéuticas se publicarán trimestralmente y a efectos informativos en el «Boletín Oficial del Estado.»

Art. 3.º Quedan derogados los artículos 1.º, 2.º, 3.º, 4.º y 5.º del Real Decreto 3152/1977, de 7 de noviembre, por el que se dio nueva regulación al registro de especialidades farmacéuticas.

Art. 4.º El artículo segundo del Real Decreto 944/1978, de 14 de abril, queda redactado en los siguientes términos:

«Las Direcciones Generales de Farmacia y Productos Sanitarios y de Planificación Sanitaria, del Ministerio de Sanidad y Consumo, vigilarán el cumplimiento de cuantas condiciones y requisitos se establezcan en este Real Decreto, así como de las disposiciones y normas que para su desarrollo se establezcan y requieran. Todo ensayo clínico de un producto farmacéutico para ser realizado en el territorio nacional deberá contar con la autorización administrativa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.»

Art. 5.º Cuando una especialidad farmacéutica contenga una sola sustancia medicinal o fármaco, junto a la marca de la especialidad deberá figurar de forma perfectamente legible, tanto en la información a ella referida como en sus embalajes, envases y etiquetas, la denominación común internacional y, en su defecto, la denominación usual o científica de dicha sustancia.

Art. 6.º 1. La autorización deberá ser renovada todos los años previa solicitud de su titular, en cualquier día del mes de noviembre, mediante escrito dirigido a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que contenga una declaración simple de intención de mantener en el mercado la especialidad farmacéutica, o por personación del interesado en la dependencia correspondiente de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, que recogerá testimonio de dicha voluntad, incluso por medios informáticos, del que se dará copia al interesado.

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios acusará recibo automáticamente, con lo que la autorización quedará renovada para el año siguiente, sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 7.º del Real Decreto 3152/1977, de 7 de noviembre.

El incumplimiento de este trámite de declaración dará lugar a la extinción de la autorización, previa instrucción del correspondiente expediente con audiencia del interesado.

2. El trámite anterior será independiente de la convalidación cada cinco años prevista en el Decreto 2464/1963, de 10 de agosto, por el que se regula los laboratorios de especialidades farmacéuticas y el registro, distribución y publicidad de las mismas.

#### DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Primera.—Los expedientes ya presentados a registro antes de la entrada en vigor de este Real Decreto se tramitarán y resolverán con arreglo a las disposiciones hasta ahora en vigor.

Segunda.—La fabricación de las especialidades farmacéuticas que contengan una sola sustancia medicinal o fármaco autorizadas a la entrada en vigor de este Real Decreto, deberá adecuarse en cuanto al material de acondicionamiento, a lo dispuesto en el artículo quinto antes del 1 de noviembre de 1988.

#### DISPOSICION FINAL

El Ministro de Sanidad y Consumo dictará las disposiciones necesarias para el cumplimiento de lo dispuesto en el presente Real Decreto.

Dado en Madrid a 29 de abril de 1988.

JUAN CARLOS R.

El Ministro de Sanidad y Consumo,  
JULIAN GARCIA VARGAS